

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin & Pathobiochemie,

Molekulare Diagnostik

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Harald Renz

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Klinisch-biochemische Biomarker der COVID-19 Erkrankung

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Margrit Gündisch

aus Engelskirchen

Marburg, 05.2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
05.09.2023:

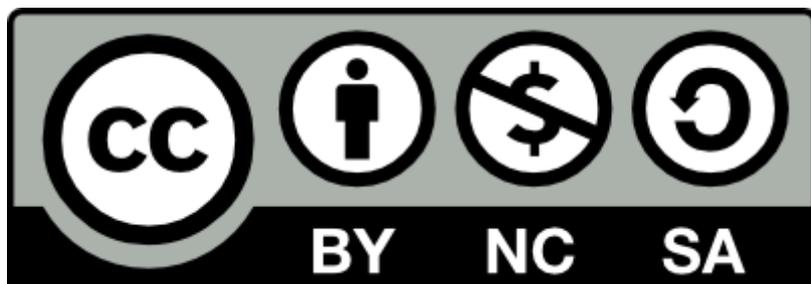
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: PD Dr. C. Skevaki

1. Korreferent: Prof. Dr. B. Schmeck

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer Creative Commons Namensnennung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
4.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Das Coronavirus SARS-CoV-2	1
1.1.1 Klassifikation von Coronaviren	1
1.1.2 Struktur und Vermehrungszyklus von SARS-CoV-2	2
1.1.3 Diagnostik von SARS-CoV-2	2
1.2 Die COVID-19 Erkrankung	4
1.2.1 Epidemiologie	4
1.2.2 Symptome und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf	4
1.2.3 Komplikationen der COVID-19 Erkrankung	5
1.2.4 Aktuelle Therapiestandards der COVID-19 Erkrankung	5
1.3 Klinisch-biochemische Laborparameter und deren Veränderung bei COVID-19	6
1.3.1 Laborparameter als Biomarker	6
1.3.2 Laborparameter zur Beurteilung der Leberfunktion	6
1.3.2.1 Alanin-Aminotransferase (ALT), Aminoaspartat-Transaminase (AST)	6
1.3.2.2 Alkalische Phosphatase (AP)	7
1.3.2.3 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	8
1.3.2.4 Laktatdehydrogenase (LDH)	9
1.3.3 Laborparameter zur Beurteilung der Lebersynthese	10
1.3.3.1 Albumin (ALB)	10
1.3.3.2 Totales Bilirubin (tBili) und direktes Bilirubin (dBili)	11
1.3.3.3 Pseudocholesterase (PCHE)	12
1.3.4 Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion	13
1.3.4.1 Cystatin C (CYS C)	13
1.3.4.2 Harnstoff	13
1.3.4.3 Kreatinin	14
1.3.4.4 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	15
1.3.5 Laborparameter zur Beurteilung der Herzfunktion	15
1.3.5.1 Kreatinkinase (CK) und CK-MB	15
1.3.5.2 Myoglobin (MYO)	16
1.3.5.3 N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptid (NT-pro-BNP)	16
1.3.5.4 High sensitive-Troponin I (hs-TNI)	17

1.3.6	Laborparameter zur Beurteilung der Pankreasfunktion	18
1.3.6.1	Pankreatische α -Amylase (Amyl)	18
1.3.6.2	Lipase (LIP)	19
1.3.7	Laborparameter zur Beurteilung des Lipidstatus	20
1.3.7.1	Cholesterin, high density-Cholesterin (HDL-Cholesterin), low density-Cholesterin (LDL-Cholesterin)	20
1.3.7.2	Triglyceride	21
1.3.8	Laborparameter zur Beurteilung des Proteinhaushaltes	22
1.3.8.1	Totales Protein (tP)	22
1.4	Zielsetzung und Hypothesen der vorliegenden Arbeit	22
2	Methodik	24
2.1	Studiendesign und Datenerhebung	24
2.1.1	Patientenrekrutierung, Einschlusskriterien	24
2.1.2	Datenerhebung und individueller Beobachtungszeitraum	24
2.1.3	Probensammlung	25
2.1.4	RT-PCR	25
2.1.5	Einteilung der Patienten	25
2.2	Analysemethodik der Laborparameter	26
2.2.1	Photometrische Assays	27
2.2.1.1	Kinetischer UV-Test	27
2.2.1.2	Kinetischer Farbttest	28
2.2.1.3	Enzymatischer Farbttest	28
2.2.2	Antikörper-basierte photometrische Assays	29
2.2.2.1	Enzymatischer Immuninhibitionstest	29
2.2.2.2	Immunturbidimetrie	29
2.2.3	Chemilumineszenzbasierte Assays	29
2.2.3.1	Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA)	30
2.2.3.2	Elektrochemilumineszenz- Immunoassay (ECLIA)	30
2.3	Normwerte der Laborparameter	30
2.4	Statistische Auswertung	32
2.4.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	32
2.4.2	Schließende Statistik der klinisch-biochemischen Laborparameter	32
2.4.3	Receiver-operating-characteristics (ROC)	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.1.1	Charakteristika COVID-19 positiver und negativer Patienten	33

3.1.2	Vitalparameter bei Aufnahme COVID-19 positiver und negativer Patienten	35
3.1.3	Symptome/ Untersuchungsbefunde bei Aufnahme COVID-19 positiver und negativer Patienten	35
3.1.4	Vorerkrankungen und Medikation COVID-19 positiver und negativer Patienten	36
3.1.5	Radiologische Befunde COVID-19 positiver und negativer Patienten	38
3.1.6	Komplikationen im Krankenhausaufenthalt COVID-19 positiver und negativer Patienten	38
3.1.7	Behandlungsstrategien COVID-19 positiver und negativer Patienten	40
3.1.8	Charakteristika COVID-19 positiver Patienten auf Intensivstation vs. Normalstation	41
3.2	klinisch-biochemische Laborparameter bei Aufnahme ins Krankenhaus	41
3.2.1	Laborparameter COVID-19 positiver und negativer Patienten	42
3.2.2	Laborparameter COVID-19 positiver Patienten auf Intensiv- und Normalstation	45
3.2.3	Laborparameter verstorbener und überlebender COVID-19 positiver Patienten	47
3.3	ROC Kurven und Cut-off Werte	48
3.4	Verlauf der Laborparameter (Aufnahme vs. Entlassung)	51
3.5	Klassifikation in verschiedene Schweregrade	53
4	Diskussion	56
4.1	Einordnung demografischer & klinischer Charakteristika	56
4.2	Potentielle diagnostische Biomarker der COVID-19 Erkrankung	58
4.2.1	Hepatische Biomarker zur Diagnose von COVID-19	58
4.2.2	Nephrologische Biomarker zur Diagnose von COVID-19	62
4.2.3	Kardiologische Biomarker zur Diagnose von COVID-19	62
4.2.4	Pankreatische Biomarker zur Diagnose von COVID-19	64
4.2.5	Lipid- und Proteinlevel als Biomarker zur Diagnose von COVID-19	65
4.2.6	Zusammenfassung und Implikationen für die Praxis	67
4.3	Potentielle prognostische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	67
4.3.1	Hepatische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	68
4.3.2	Nephrologische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	70
4.3.3	Kardiale Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	72
4.3.4	Pankreatische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	73
4.3.5	Protein- und Lipidlevel als Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben	74
4.3.6	Zusammenfassung und Implikationen für die Praxis	77

4.5	Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit	77
	Zusammenfassung	80
	Summary	82
	Literaturverzeichnis	84
	Anhang	98
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Verzeichnis akademischer Lehrer	110
	Danksagung	111
	Ehrenwörtliche Erklärung	112
	Weitere Publikationen	113

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienaufbau	24
Abbildung 2a): Alter in Jahren der COVID-19 negativen (n= 22) und positiven Patienten (n= 24), b) BMI in kg/m ² der COVID-19 negativen (n= 22) und positiven Patienten (n= 24)	33
Abbildung 3: Geschlecht des Patientenkollektivs	34
Abbildung 4: Symptome bei Aufnahme der COVID-19 negativen und positiven Patienten.....	36
Abbildung 5: Vorerkrankungen der COVID-19 negativen und positiven Patienten	37
Abbildung 6: Vormedikation bei Aufnahme der COVID-19 negativen und positiven Patienten	38
Abbildung 7: Komplikationen während der stationären Behandlung der COVID-19 negativen (n= 22) und positiven Patienten (n= 24)	40
Abbildung 8: Behandlungsstrategien der COVID-19 negativen (n=22) und positiven Patienten (n=24)	41
Abbildung 9 a)-g): Vergleich COVID-19 negativer (n=22) und positiver Patienten (n=24) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR.....	44
Abbildung 10 a)-d): Vergleich COVID-19 positiver Patienten auf Normal- (n= 6) und Intensivstation (n= 18) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR	46
Abbildung 11 a)-b): Vergleich COVID-19 positive Patienten, die überlebten (n=19) und verstarben (n=5) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR	47
Abbildung 12: a)-f): ROC Kurven der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer COVID-19 Erkrankung	49
Abbildung 13 a)- d): ROC Kurven der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer Aufnahme auf Intensivstation	50
Abbildung 14: ROC Kurve von tBili zur Vorhersage des Versterbens	51
Abbildung 15: Vergleich der Mediane der verschiedenen Parameter bei Aufnahme und Entlassung der COVID-19 positiven Patienten (n= 24).....	53
Abbildung 16 a)-e): Unterteilung anhand der NIH Kriterien in die Schweregrade moderat, schwer und kritisch, der COVID-19 positiven Patienten (n= 24)	54
Abbildung 17 a)-e): Unterteilung anhand der WHO Kriterien in die Schweregrade moderat, schwer und kritisch, der COVID-19 positiven Patienten (n= 24)	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen erhöhter AST- und ALT-Werte.....	7
Tabelle 2: Differentialdiagnosen veränderter AP Werte	8
Tabelle 3: Differentialdiagnosen erhöhter GGT- Werte.....	9
Tabelle 4: Isoenzyme der LDH und deren Vorkommen	10
Tabelle 5: Differentialdiagnosen veränderter ALB Werte	11
Tabelle 6: Differentialdiagnosen Hyperbilirubinämie	11
Tabelle 7: Differentialdiagnosen veränderter PCHE Werte.....	12
Tabelle 8: Differentialdiagnosen veränderter CYS C Werte.....	13
Tabelle 9: Differentialdiagnosen veränderter Harnstoff Werte	14
Tabelle 10: Differentialdiagnosen veränderter Kreatinin Werte	14
Tabelle 11: Berechnung der eGFR mittels MDRD- Formel.....	15
Tabelle 12: Isoformen der CK.....	15
Tabelle 13: Differentialdiagnosen erhöhter Myoglobin Werte	16
Tabelle 14: Differentialdiagnosen erhöhter NT-pro-BNP Werte.....	17
Tabelle 15: Differentialdiagnosen erhöhter hs-TNI Werte	18
Tabelle 16: Differentialdiagnosen erhöhter Amyl Werte.....	19
Tabelle 17: Differentialdiagnosen erhöhter LIP Werte	19
Tabelle 18: Differentialdiagnosen veränderter Cholesterin Werte	20
Tabelle 19: Differentialdiagnosen veränderter Triglycerid Werte	21
Tabelle 20: Differentialdiagnosen veränderter tP Werte	22
Tabelle 21: Einteilung des Schweregrades einer COVID-19 Infektion.....	26
Tabelle 22: Übersicht Analysemethoden der Laborparameter.....	27
Tabelle 23: Normwertbereiche der Laborparameter	30
Tabelle 24: Patientencharakteristika COVID-19 positiver und negativer Patienten.....	34
Tabelle 25: Vitalparameter bei Aufnahme	35
Tabelle 26: CT Befunde der COVID-19 positiven und negativen Patienten	38
Tabelle 27: Verlauf im Krankenhaus	39
Tabelle 28: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven und negativen Patienten.....	42
Tabelle 29: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Patienten auf Intensiv- und Normalstation.....	45
Tabelle 30: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Verstorbenen und Überlebenden	47
Tabelle 31: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage eine COVID-19 Erkrankung.....	48
Tabelle 32: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer Aufnahme auf Intensivstation	50
Tabelle 33: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage des Versterbens.....	51

Tabelle 34: Vergleich der Mediane der signifikanten erstgemessenen und zuletzt gemessenen Werte der COVID-19 positiven Patienten (n= 24)	52
Tabelle 35: Gruppenunterschiede zwischen verschiedenen Schweregraden der COVID-19 Erkrankung nach NIH und WHO	55
Tabelle 36: ROC Analyse Ergebnisse zur Vorhersage einer COVID-19 Infektion in Anlehnung an Osuna-Ramos et al. (2020)	66
Tabelle 37: Deskriptive Analyse der Unterschiede zwischen COVID-19 Positiven auf Intensivstation und Normalstation	98
Tabelle 38: Übersicht Symptome, Vorerkrankungen und Behandlungsstrategien	99
Tabelle 39: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven und negativen Patienten	101
Tabelle 40: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Patienten auf Intensivstation und Normalstation	103
Tabelle 41: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Verstorbenen und Überlebenden	105
Tabelle 42: Vergleich erstgemessener - und letztgemessener Wert der COVID-19 positiven Patienten.....	107

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

ACE 2- Rezeptor	<i>Angiotensin converting enzyme 2 receptor</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
ALB	Albumin
ALT	Alanin-Aminotransferase
Amyl	pankreatische α -Amylase
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
AP	Alkalische Phosphatase
APO	Apolipoprotein
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom, <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AST	Aminoaspartat-Transaminase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area under the curve</i>
AZ	Allgemeinzustand
BMI	<i>Body mass index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff, <i>Blood urea nitrogen</i>
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase in Muskel und Gehirn (<i>muscle/ brain</i>)
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
CMV	Zytomegalievirus
CO, CO ₂	Kohlenstoffmonoxid, Kohlenstoffdioxid
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	<i>Corona virus disease 2019</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie

Ct-Wert	<i>Cycle threshold</i>
CYS C	Cystatin C
dBili	Direktes Bilirubin
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>
DPD	Diazoniumsalz 3,5-dichlorphenyldiazonium-Tetraflouorborat
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLIA	Elektrochemilumineszenz- Immunoassay
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E-Protein	<i>Envelope-Protein</i>
eGFR	<i>Estimated GFR</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamatoxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HF	Herzfrequenz
HIF-1	<i>Hypoxia-inducible factor 1</i>
hs-TNI	<i>High sensitive Troponin I</i>
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
ICU	<i>Intensive care unit</i> , Intensivstation
IgA,G, M	Immunglobuline A, G, M
IL-6	Interleukin 6
IQR	<i>Interquartil range</i> , Interquartilbereich
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
JAK	Januskinase
KHK	Koronare Herzkrankheit

LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LIP	Lipase
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
M- Protein	Membran Protein
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme
MYO	Myoglobin
NAD, NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
N-Protein	Nucleocapsid Protein
NIH	<i>National Institutes of Health</i> , Nationales Gesundheitsinstitut der USA
NIV	<i>Non-invasive ventilation</i>
NT-pro-BNP	<i>N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptid</i>
O ₂	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschluss Krankheit
PaO ₂ /FiO ₂	Partialdruck des Sauerstoffes pro inspiratorische Sauerstoffkonzentration
PCHE	Pseudocholinesterase
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RBD	Rezeptor-Bindungs-Domäne
RdRp- Gen	<i>RNA-dependent RNA-Polymerase-Gen</i>
RL	Raumluft
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
ROS	Radikalen Sauerstoffspezies
RT-PCR	<i>Real-time polymerase chain reaction</i> , Real-Time-Polymerase-Ketten-Reaktion
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
SpO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut
S-Protein	<i>Spike- Protein</i>

tBili	Totales Bilirubin
TMPRSS2	<i>Transmembrane protease serine subtype 2</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TOOS	N-Ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-methylaniline
tP	Totales Protein
UKGM	Uniklinikum Gießen und Marburg
WHO	<i>World health organisation, Weltgesundheitsorganisation,</i>

Einheiten:

bpm	<i>Beats per minute</i>	nm	Nanometer
cm	Zentimeter	pg/ml	Picogramm pro Milliliter
g/l	Gramm pro Liter	U/l	Units pro Liter
kDa	KiloDalton	μ g/l	Mikrogramm pro Liter
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter		
mg/dl	Milligramm pro Deziliter		
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule		

1 Einleitung

Im Dezember 2019 kam es zum Ausbruch des neuartigen Corona Virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) in Wuhan (China), welches sich über Mensch-zu-Mensch Übertragung rapide in der Welt ausbreitete (Lu et al. 2020). Die WHO erklärte die durch das SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung COVID-19 im März 2020 zur Pandemie. Innerhalb der ersten 1.5 Jahre wurden über 230.000.000 Millionen infizierte Fälle registriert mit über 4.500.000 Millionen Verstorbenen (WHO 2021a). Um eine Ausbreitung so gering wie möglich zu halten, wurden Kontaktbeschränkungen („social distancing“) und Hygienemaßnahmen, wie das Tragen von Masken, regelmäßiges Händewaschen und Abstandsregeln festgelegt. Bei erfolgtem Infektionsgeschehen traten Quarantänemaßnahmen sowie Kontaktnachverfolgungen ein (WHO-China Joint Mission 2020).

Zu Beginn der Pandemie arbeiteten Wissenschaftler daran die Pathogenese von SARS-CoV-2 und die COVID-19 Erkrankung besser zu verstehen, diagnostische Testverfahren, medikamentöse Therapien und Impfungen zu entwickeln. Seit Dezember 2020 wurden sukzessiv mehrere Impfstoffe in Deutschland zugelassen (Stand Oktober 2021) (RKI 2021). Neue Techniken, wie die Impfstoffe auf mRNA Basis von BioNTech/Pfizer (BNT162b2) und Moderna (mRNA-1273), aber auch der Vektorbasierte Impfstoff von Astra-Zeneca/Oxford University (AZD1222) und Janssen wurden zunächst nach Priorisierung an Risikogruppen verimpft (Vygen-Bonnet et al. 2020). Damit sollten Todesfälle, die Übertragungsrates und Weiterverbreitung des Virus reduziert werden, um das öffentliche Leben und die Wirtschaft zu normalisieren (Vygen-Bonnet et al. 2020). Immer wieder auftretende Virusvarianten erregten aber weiterhin Besorgnis (RKI 2021).

In der vorliegenden Arbeit soll vor allem Bezug auf die erste Welle der COVID-19 Pandemie genommen werden. Im Folgenden soll zunächst der aktuelle Stand (Stand 01/23) über SARS-CoV-2 und die COVID-19 Erkrankung vermittelt und anschließend die Rolle der biochemischen Laborparameter und deren Veränderung bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 dargestellt werden.

1.1 Das Coronavirus SARS-CoV-2

1.1.1 *Klassifikation von Coronaviren*

Coronaviren, die humanpathogen sind, sind bereits seit langem bekannt. Sie gehören zu den behüllten, einzelsträngigen RNA-Viren mit einer Genomgröße von 26-32

kBasen. Man teilt diese in die Untergruppen Alpha- und Beta-Coronaviren, wobei sich letztere in weitere vier Subgruppen gliedern (Su et al. 2016). Das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 zählt zu den Beta-Coronaviren (Li et al. 2020a). Es handelt sich um ein positivsträngiges RNA-Virus mit umgebender Lipidhülle (Radenkovic et al. 2020), das große Ähnlichkeit zum ebenfalls humanpathogenen SARS-CoV-(1), dem Auslöser einer früheren Pandemie (2002/2003) aufweist, mit dem es genetisch zu 79% übereinstimmt (Li et al. 2020a; Lu et al. 2020). Die Gensequenzierung von SARS-CoV-2 ergab eine nähere Verwandtschaft zu den von Fledermäusen abstammenden Coronaviren (Ji et al. 2020). Daher wird angenommen, dass das neuartige Virus Fledermäuse als Ursprungswirt besitzt, wobei die Herkunft abschließend nicht vollständig geklärt ist (Lu et al. 2020).

1.1.2 Struktur und Vermehrungszyklus von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 besteht aus vier Strukturproteinen: Dem Nucleokapsid-Protein (N-Protein), das für die Bindung der RNA zuständig ist, dem Membranprotein (M-Protein), dem Hüllprotein (E-Protein) und dem Spike-Protein (S-Protein) (Radenkovic et al. 2020; Fehr und Perlman 2015). Dieses S-Protein besteht weiterhin aus einer S1 und S2- Untereinheit, die S1 Untereinheit besitzt eine Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD), die für die Adhäsion und Bindung an den ACE2- Rezeptor (angiotensin converting enzyme 2 receptor) der Wirtszelle relevant ist (Fehr und Perlman 2015; Li et al. 2020a). Die S2 Untereinheit bildet den Stiel des Spike Moleküls. Durch proteolytische Spaltung des Spike-Proteins kommt es zur Fusion des Virus mit der zellulären Membran. Nach Eintritt in die Wirtszelle erfolgt die Translation der viralen RNA sowie die Replikation und Transkription der viralen Strukturproteine. Über Exozytose erfolgt, wie bei SARS-CoV-(1), die Freisetzung der Viren und Verteilung im gesamten Organismus (Fehr und Perlman 2015).

1.1.3 Diagnostik von SARS-CoV-2

Eine zuverlässige und schnelle Feststellung einer SARS-CoV-2-Infektion ist essentiell, um der Ausbreitung der COVID-19 Erkrankung entgegenzuwirken. In früheren Phasen der Pandemie beinhaltete dies auch die Nachverfolgung von Kontakten, um vorbeugende Quarantänemaßnahmen ergreifen zu können. Die Methoden zur Detektion von SARS-CoV-2 sollen nachfolgend kurz vorgestellt werden. Aufgrund unterschiedlicher Sensitivität verschiedener Verfahren in verschiedenen Stadien der Infektion scheint ggf. eine Kombination der Methoden sinnvoll, um eine Infektion mit maximaler Sicherheit festzustellen oder auszuschließen (Younes et al. 2020).

Die PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) ist der Goldstandard der Detektion von Viren und Bakterien, wobei sich die RT-PCR (Real-Time-Polymerase-Ketten-Reaktion) durchgesetzt hat. Diese ist im Vergleich zur konventionellen PCR deutlich zuverlässiger und sensitiver (Mackay et al. 2002). Der RT-PCR Test von Corman et al (2020) basiert auf der RNA des SARS-CoV Virus von 2003. In den mittels oro- oder nasopharyngeal entnommenen Proben können, nach Extraktion von RNA und Umschreiben in cDNA, die Gene RNA-dependent RNA-Polymerase-Gen (RdRp- Gen), das Envelope Protein-Gen (E-Gen) und das Nucleocapsid Protein-Gen (N-Gen) nachgewiesen werden. Nun folgen mehrere Zyklen mit abwechselnd ablaufenden Phasen der Denaturierung, Primeranlagerung und -Verlängerung der DNA durch DNA-Polymerase, woraus sich eine exponentielle Amplifikation der durch die Primer festgelegten DNA-Abschnitte ergibt (Corman et al. 2020). Ein Testdurchlauf dauert nur wenige Stunden, die Ergebnisübermittlung kann allerdings bis zu zwei Tagen dauern kann. Fehlerquellen zeigten sich zu Beginn der Pandemie in 15-20% falsch-negativen RT-PCR Ergebnissen (Ferrari et al. 2020b), in anderen Studien sogar bis hin zu 29% (Woloshin et al. 2020). Die Sensitivität sinkt außerdem mit Zunahme der Zeit zwischen Symptombeginn und Durchführung der RT-PCR, kann aber durch mehrfache Durchführung der PCR erhöht werden (Wikramaratna et al. 2020). Die Spezifität beträgt fast 100%, aufgrund von Kontaminationen können die Tests auch falsch-positiv ausfallen. Ab einem Cycle Threshold (Ct- Wert) von unter 40 ist die PCR Testung positiv zu werten, dabei bedeuten niedrigere Werte ein hohes Vorkommen viraler RNA (Sethuraman et al. 2020).

Die Nachweise über Antikörpertests spielten besonders bei der Untersuchung asymptomatischer und genesener Patienten, oder bei Patienten mit Verdacht auf COVID-19 aber negativer PCR, eine Rolle und dienten bis zur Einführung der Impfung als Ergänzung zu der PCR (Kontou et al. 2020).

Die Antigentests haben aufgrund des schnellen Virusnachweis besonders breite Anwendung gefunden. Dabei sind in Europa nur Schnelltests mit einer Sensitivität von über 80% und einer Spezifität von 100% zugelassen. Die genauen Daten zur Sensitivität und Spezifität variieren nach Hersteller und können in der EU-Liste für COVID-19 Antigen Tests nachgelesen werden (European Commission directorate-general for health and food safety 2022).

Weiterhin finden nun auch IDnow Testverfahren als Point of care Tests, die auf einer isothermen Nukleinsäurenamplifikation basieren und laut Studienergebnissen eine Sensitivität von 71.7- 89.1% und eine Spezifität von 97.9- 100% besitzen (MacDonald et al. 2022). Das Testverfahren von Abbott beruht auf der Amplifikation des RdRp-

Gens, welches eine Nachweisgrenze von 125 Genomäquivalenten pro ml besitzt (Basu et al. 2020). Anhand des IDnows kann innerhalb von 15 Minuten ein Patient mit COVID-19 identifiziert werden. In Kombination mit einem RT-PCR Testverfahren konnte eine Sensitivität von 93% sowie Spezifität von 100% erzeugt werden (MacDonald et al. 2022). Allein hat der Test mit ein Drittel falsch-negativen Ergebnissen allerdings eine zu geringe Aussagekraft (Basu et al. 2020).

Radiologisch kann eine Röntgen-oder CT-Untersuchung des Thorax (CT) typische Muster einer COVID-19 Erkrankung aufweisen. Die Sensitivität für einen Röntgen-Thorax bei COVID-19 positiven Patienten liegt bei 82.1% (Salameh et al. 2020). Hier sieht man häufig bilaterale Infiltrate mit mehrheitlicher Lokalisation im Lungenunterlappen, allerdings sind in 15% der Fälle auch keine Auffälligkeiten zu erkennen (Lomoro et al. 2020). Dabei kann im CT mit einer Sensitivität bis zu 97,2% eine COVID-19 Erkrankung detektiert werden (Ferrari et al. 2020b). Typische Befunde sind bilaterale oder multifokale, meist periphere, milchglasartige Trübungen (Xu et al. 2020b), sowie umgekehrte Halo-Zeichen mit Bronchoaerogramm in den Läsionen (Cao et al. 2020b). Auch im Ultraschall konnten Auffälligkeiten wie B-Linien und Konsolidierungen, eine verdickte Pleura oder A-Linien beobachtet werden (Lomoro et al. 2020).

1.2 Die COVID-19 Erkrankung

1.2.1 Epidemiologie

SARS-CoV-2-Virus infiziert Erwachsene in jeder Altersklasse, wobei die Hauptübertragung durch erregerehaltige Aerosole erfolgt. Die Inkubationszeit befindet sich in einer Zeitspanne von 5 bis 11 Tagen (RKI 2021). Zu Beginn der Pandemie lagen die Todesraten in China deutlich höher als bei bisherigen viralen Erkrankungen der Atemwege (Geng et al. 2020).

1.2.2 Symptome und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Die COVID-19 Erkrankung kann in unterschiedliche Stadien eingeteilt werden, die zu Beginn der Erkrankung mit asymptomatischen bis mild/moderaten Symptomen einhergeht und als Virusreplikationsphase bezeichnet wird. Erst im späteren Verlauf kommt es zu einer schweren Entzündungsphase, die häufig eher schwer oder kritisch Erkrankte betrifft. Asymptomatische Patienten haben dabei keine Beschwerden, sind aber trotzdem ansteckend (Gandhi et al. 2020). Während Patienten mit milden Symptomen über Fieber, Husten oder veränderten Geruchs- oder Geschmackssinn klagen, haben moderat Erkrankte zusätzlich Dyspnoe, mit einer Sauerstoffsättigung von über 94% (Gandhi et al. 2020). In einer Metaanalyse von Cao et al. (2020b) zeigten sich zusätz-

lich zum Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Angina pectoris. Seltenere kamen gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe hinzu (Huang et al. 2020). Schwerer Erkrankte zeigten ferner Symptome einer respiratorischen Insuffizienz bis hin zum respiratorischen Versagen und Multiorganversagen (Gandhi et al. 2020). Ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf zeigen Patientengruppen im höheren Alter, Männer, Patienten mit Vorerkrankungen wie erhöhtem BMI ($> 30 \text{ kg/m}^2$), kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronischen Erkrankungen von Leber, Niere, Lunge, sowie Patienten mit Immunschwäche z.B. einer Tumorerkrankung oder bei Einnahme von Immunsuppressiva (RKI 2021; Huang et al. 2020).

1.2.3 Komplikationen der COVID-19 Erkrankung

Gefürchtete Komplikationen sind vor allem bakterielle Superinfektionen, ein ARDS (acute respiratory distress syndrome), eine beatmungsassoziierte Pneumonie, sowie eine fulminante Sepsis. Aber auch andere Organschädigungen wie z.B. ein akutes Nierenversagen wurden beobachtet (Zhou et al. 2020), wobei schwere Erkrankungen mit einem Zytokin-Release-Syndrom einhergehen können (Ronco und Reis 2020). Viele Patienten leiden zusätzlich an neurologischen Beeinträchtigungen oder Langzeitfolgen. Diese können sowohl nach milden, aber auch schweren Verläufen auftreten und sich in vermehrter Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationseinschränkungen und psychischen Problemen präsentieren. Patienten mit Langzeitsymptomen über vier Wochen werden als Long-COVID, Patienten mit Symptomen über 12 Wochen, als Post-COVID, klassifiziert (RKI 2021). Darüber hinaus können nach abgelaufener COVID-19 Infektion weiterhin Symptome wie Dyspnoe, Nachtschweiß und Schlafstörungen aber auch Husten, Geruchsverlust, Schmerzen, sowie Diarrhoen und Erbrechen bestehen bleiben (Sonnweber et al. 2020).

1.2.4 Aktuelle Therapiestandards der COVID-19 Erkrankung

Da bisher keine kurativen Therapien entwickelt wurden, beruht die Behandlung der COVID-19 Patienten zunächst auf symptomatischen und supportiven Maßnahmen, die im Folgenden näher aufgeführt werden sollen. Dabei wird in der Leitlinie von Kluge et al. (2021) „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ bei respiratorischer Insuffizienz die Gabe von Sauerstoff über nicht-invasive Beatmung oder Intubation empfohlen. Eine zusätzliche Lagerung in Bauchlage bei Intubierten verbessert weiterhin die Oxygenierung. Alle hospitalisierten Patienten sollten zusätzlich eine Thromboembolieprophylaxe mittels niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux erhalten. Die weiteren Therapieoptionen sind abhängig von dem Schweregrad der Erkrankung und durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse im ständigen Wandel. In der Frühphase einer Erkrankung empfehlen Kluge et al (2021) mit schwa-

cher Evidenz Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib. Für die Frühphase werden weiterhin SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper wie Casirivimab und Imdevimab empfohlen. Weiterhin sollte Dexamethason bei Patienten mit O₂ Therapie oder schwerem Krankheitsverlauf angewendet werden (Kluge et al. 2021). Virostatika wie Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir spielen besonders in der Frühphase für Patienten mit Risiko einer Hospitalisierung eine Rolle, während Remdesvir in allen Krankheitsstufen angewendet werden kann. Dabei kann jedoch keines dieser Medikamente die Mortalität reduzieren (WHO 2023).

1.3 Klinisch-biochemische Laborparameter und deren Veränderung bei COVID-19

1.3.1 Laborparameter als Biomarker

Nach Ziegler et al. (2013) ist ein Biomarker eine objektive Größe, die als ein Indikator für physiologische oder pathogene Prozesse und im Idealfall als Grundlage für pharmakologische Ansätze dienen kann. Man unterteilt diese in diagnostische Biomarker, die eine Erkrankung frühzeitig erkennen lassen (Ziegler et al. 2013) und eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen sollten (Renz 2009), sowie in prognostische Parameter, die den Krankheitsverlauf eines Patienten (Ziegler et al. 2013) bzw. das Risiko für ein Individuum einschätzen helfen (Califf 2018).

1.3.2 Laborparameter zur Beurteilung der Leberfunktion

1.3.2.1 Alanin-Aminotransferase (ALT), Aminoaspartat-Transaminase (AST)

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), katalysiert die Transaminierung von L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu Pyruvat und L-Glutamat sowie die Rückreaktion. Das Enzym wird hauptsächlich von Leberzellen hergestellt, wobei es zu 85% im Zytosol und zu 15% in den Mitochondrien vorkommt. Daher ist es bei Zellmembranschädigungen ohne Beteiligung der Mitochondrien schneller im Blut nachzuweisen als die Aminoaspartat-Transaminase (AST, siehe unten) und länger im Serum messbar (Gressner und Arndt 2017). Die ALT kann im Tagesverlauf auch schwanken und nachmittags erhöht vorliegen (Kim et al. 2008). Allerdings muss die ALT zusammen mit anderen Leberparametern betrachtet werden, denn isoliert erhöhte ALT Werte zeigen nicht zwingend eine relevante Lebererkrankung an (Green und Flamm 2002).

Die AST oder auch Glutamatoxalacetat-Transaminase (GOT), ist an der Transaminierung von L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat be-

teilt. Intrazellulär findet sich das Enzym hauptsächlich in den Hepatozyten, zu 80% in den Mitochondrien und zu 20% im Zytosol. Kommt es aufgrund von schweren Leberschädigungen zu einer erhöhten Permeabilität der Zellmembran, wird es vermehrt aus den Hepatozyten abgegeben (Gressner und Arndt 2017). Die Ursachen sind vielfältig und werden in **Tabelle 1** dargestellt. Die AST ist allerdings ein unspezifisches Enzym mit einem positiv prädiktiven Wert für eine Leberschädigung von 33% (Holstege 2016). Das erklärt sich durch das extrahepatische Vorkommen, wie zum Beispiel im Myokard oder Skelettmuskel (**Tabelle 1**) (Gressner und Arndt 2017). Somit ist die Betrachtung der AST nur mit anderen Leberenzymen aussagekräftig für eine Leberschädigung (Ono et al. 2019). Die Höhe der ALT- und AST-Werte ist geschlechtsabhängig, Männer weisen dabei höhere Werte auf als Frauen (Normwerte in **Tabelle 23**). **Tabelle 1** illustriert die Einteilung und Ätiologie der Lebererweiterungen. Bei Patienten mit ALT-Werten über 100 U/L ist die Mortalität durch eine Lebererkrankung um das 59-fache und für Herz-Kreislaufkrankungen um das 3-fache erhöht (Kim et al. 2008). Bei Patienten mit COVID-19 fanden sich in bisherigen Studien erhöhte AST und ALT Werte, bei Patienten auf Intensivstation sogar deutlich erhöhte Werte (Huang et al. 2020; Skevaki et al. 2020; Chan et al. 2020; Zhao und Lei 2020). Dabei zeigte sich eine höhere Mortalität bei Patienten mit hohen ALT und AST Werten (Skevaki et al. 2020).

Tabelle 1: Differentialdiagnosen erhöhter AST- und ALT-Werte (Holstege 2016; Gressner und Arndt 2017; Thomas 2012; Green und Flamm 2002)

Erhöhte AST und ALT- Werte (> 50 U/l)	
Milde Erhöhung (<5-fache des Normwertes)	Chronischer Alkoholkonsum; medikamentös; intramuskuläre Injektionen; Hämolyse; Autoimmunerkrankungen; Stoffwechselerkrankungen; bakterielle oder virale Infekten; Makro-AST
Mäßige Erhöhung (>5 bis 15-fache des Normwertes)	Leberzirrhose; Leberstauung durch Cholestase oder Rechtsherzinsuffizienz; Muskelerkrankungen; ischämische Geschehen des Herzens, Niere und Gehirn; Pankreatitiden; Lungenembolien; postoperativ; Mononukleose
Starke Erhöhung (>15-fache des Normwertes)	Akute virale Hepatitiden; ethyl-, medikamenteninduzierte oder ischämische Leberschädigungen mit hepatischen Nekrosen; Budd-Chiari-Syndrom

1.3.2.2 Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase (AP) gehört zu den Zink-Metalloproteasen, die in fast allen Geweben exprimiert werden (Green und Flamm 2002). Hauptsächlich findet man die AP aber in Leber, besonders den Mikrovilli der Gallengänge, und im Knochen (Pratt und Kaplan 2000), wo sie hauptsächlich in den Osteoblasten vorzufinden und für die Kalzifizierung zuständig ist (Sharma et al. 2014). Im Blut ist die AP an Lipoproteine

oder die Plasmamembran gebunden (Gressner und Arndt 2017). Die Normwerte variieren mit Alter und postprandialem Status (Normwerte in **Tabelle 23**) (Gressner und Arndt 2017; Green und Flamm 2002). Anderweitig erhöhte AP Spiegel können auf unterschiedliche Organdysfunktionen zurückzuführen sein (**Tabelle 2**). Isoliert erhöhte AP-Werte lassen dabei eher auf eine Knochenschädigung schließen, wobei die Ursache bei Patienten mit gleichzeitig erhöhten Leberenzymen eher auf eine Leberschädigung zurückzuführen ist (Pratt und Kaplan 2000). Vermehrt erhöhte AP Spiegel wurden bei Patienten mit COVID-19 beobachtet (Skevaki et al. 2020). Bei Schwererkrankten fielen die Werte dabei höher aus (Zhao und Lei 2020).

Tabelle 2: Differentialdiagnosen veränderter AP Werte (Sharma et al. 2014; Gressner und Arndt 2017; Pratt und Kaplan 2000; Drent et al. 1996)

	Erniedrigte AP (< 40-55 U/l)		Erhöhte AP (> 105- 130 U/l)
Leberspezifisch			Obstruktion der Gallenwege, Leberschädigung, Lebertumore
Knochenspezifisch	Achondroplasie, Hypoparathyreodismus, Defizienz	Kretinismus, AP-Defizienz	Osteomalazie, Hyperparathyreodismus, Vitamin D Insuffizienz, Knochenmetastasen, Myelom, osteogenes Sarkom
weitere	Postmenopausal, (Kontrazeptiva), Malnutrition, Anämie, Hypothyreose, Leukämie	Medikamente	Tumorerkrankungen der Ovarien, Testis Lunge, Gastrointestinaltrakt; Zöliakie; Nierenerkrankungen, Sarkoidose; Schwangerschaft; pulmonale Erkrankungen

1.3.2.3 *Gamma-Glutamyltransferase (GGT)*

Die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) verschiebt den Gamma-Glutamylrest von Peptiden, um deren Transport durch die Zellmembran zu erleichtern (Gressner und Arndt 2017). Außerdem ist sie für den proinflammatorischen Leukotrien-Metabolismus von Bedeutung (Kunutsor 2016). Das Enzym findet sich besonders im Zytosol der Hepatozyten und den biliären Epithelzellen, sodass man bei einer Erhöhung von einer Beteiligung des hepatobiliären Systems ausgehen kann (Pratt und Kaplan 2000). Sehr hohe Werte werden bei cholestatischen Prozessen, Hepatitiden oder Zirrhose beobachtet (**Tabelle 3**) (Green und Flamm 2002). Die GGT ist aber nicht leberspezifisch und kann auch bei extrahepatischen Erkrankungen erhöht sein (Pratt und Kaplan 2000; Koenig und Seneff 2015). Zeitlich betrachtet erfolgt der Anstieg der GGT bei Cholestase vor der AP (Gressner und Arndt 2017). Wie bei ALT und AST können erhöhte Werte auch mit anderen Grunderkrankungen (Adipositas, Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Blutdruck, Alter) assoziiert sein, wobei erhöhte Werte auch bei erhöhtem oxidativen Stress entstehen können (Kunutsor 2016). Da das Enzym nicht im Kno-

chen vorhanden ist, kann anhand der GGT unterschieden werden, ob eine Erhöhung der AP durch hepatische oder ossäre Prozesse bedingt ist (Green und Flamm 2002). In COVID-19 Patienten zeigte sich zusätzlich zur AP auch eine GGT Erhöhung, bei Schwerekranken sogar eine deutliche Erhöhung (Zhao und Lei 2020; Skevaki et al. 2020).

Tabelle 3: Differentialdiagnosen erhöhter GGT- Werte (Gressner und Arndt 2017; Green und Flamm 2002; Koenig und Seneff 2015; Pratt und Kaplan 2000)

Erhöhte GGT- Werte	
Leicht erhöht (<120 U/l)	Leberstauung; Leberzirrhose; ischämische Ereignisse von Herz und Gehirn; COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); Diabetes; Prostata-Karzinom; Makro-GGT; Schädigung von Erythrozyten oder DNA; oxidativer Stress; metabolisches Syndrom
Mäßig erhöht (<300 U/l)	Chronische, ethyl- oder medikamententoxische Hepatitiden; primäre biliäre Zirrhose; infiltrative Lebererkrankungen; Pankreatitiden
Stark erhöht (>300 U/l)	Cholestase; akute und toxische Leberschädigungen

1.3.2.4 Laktatdehydrogenase (LDH)

LDH katalysiert die Reaktion von Pyruvat zu Laktat und umgekehrt unter anaeroben Stoffwechselbedingungen (Gressner und Arndt 2017). Dazu benötigt es NAD⁺ für die Protonenaufnahme (Drent et al. 1996). Es existieren zwei verschiedene Untereinheiten, den H-Subtyp für „Herz“ und M-Subtyp für „Muskulatur“ (Gressner und Arndt 2017), die man durch Elektrophorese in weitere Isoenzyme unterteilen kann (**Tabelle 4**) (Moriyama et al. 2015; Drent et al. 1996). Die Konzentration im Gewebe ist deutlich höher als im Plasma (Gordon et al. 2020). Kommt es folglich zu einer Schädigung eines Organs, kann es zu einer unterschiedlich starken Freisetzung der Isoenzyme kommen (Gressner und Arndt 2017). Dabei überwiegt die Freisetzung aus nekrotischen Zellen (Faloppi et al. 2016). Aufgrund des ubiquitären Vorkommens eignet die LDH sich nur bedingt als spezifischer Biomarker für eine bestimmte Erkrankung (Huijgen et al. 1997). Am ehesten bei Leberschädigungen erhöht erscheinen LDH-4 und -5 (Gressner und Arndt 2017). Weitere Einflussfaktoren auf die Höhe der LDH sind Ischämien, extreme Temperaturen, Dehydrierung, bakterielle Toxine oder Medikamente (Drent et al. 1996). Bei Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion wurden bereits erhöhte LDH Werte beobachtet, die zusätzlich mit einem schwereren Verlauf der Patienten und erhöhter Mortalitätsrate einhergingen (Skevaki et al. 2020; Huang et al. 2020).

Tabelle 4: Isoenzyme der LDH und deren Vorkommen (Gressner und Arndt 2017; Huijgen et al. 1997; Faloppi et al. 2016; Gordon et al. 2020; Rotenberg et al. 1990; Drent et al. 1996)

Isoenzyme	Vorkommen	Erkrankungen mit LDH-Erhöpfung im Serum
LDH-1, HHHH LDH-2, HHHM	Herzmuskulatur, Erythrozyten, Nieren, Gehirn	Myokardinfarkt, Hämolyse, testikuläre Keimzelltumore
LDH-3, HHMM	Lunge	Lungenödem, Pneumonie, Lungenembolie, Asthma/COPD, ARDS, chronisch myeloische Leukämie
LDH-4, HMMM LDH-5, MMMM	Leber, Skelett- muskel, Milz, Lunge	Hepatozelluläre Karzinome, Pankreatitis, akute Hepatitiden (viral, toxisch), chronische Lebererkrankungen, Leberstauung
Gesamt LDH Erhöhung		Schock, Hämolyse, Hypoxie, falsche Blutentnahme

1.3.3 Laborparameter zur Beurteilung der Lebersynthese

1.3.3.1 Albumin (ALB)

Albumin ist das mengenmäßig wichtigste Plasmaprotein im Körper und damit hauptsächlich für den kolloidosmotischen Druck und aufgrund der negativen Ladung für den Transport unpolarer, hydrophober Substanzen zuständig (Gressner und Arndt 2017). Es bindet beispielsweise langkettige Fettsäuren, Bilirubin, Hormone, Eicosanoide und Gallensäuren (Carvalho und Verdelho Machado 2018). Die Synthese erfolgt in der Leber über Vorstufen (Gressner und Arndt 2017), wobei die Syntheserate bei Mangel um das Vierfache gesteigert werden kann. Albumin wirkt als Antioxidans und hat antiinflammatorische Effekte durch die direkte Inhibition der Transkription von proinflammatorischen Mediatoren wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und indirekt über einen erhöhten Schutz durch Regeneration von Glutathion. Die Plasmaspiegel sind von der Synthese, dem Austausch zwischen intravasalen und interstitiellen Geweberäumen, dem Albuminabbau und renalem Verlust abhängig (Carvalho und Verdelho Machado 2018). Eine Hypalbuminämie tritt unter anderem bei chronischen Erkrankungen oder Organversagen auf, da durch erhöhte vaskuläre Permeabilität Albumin aus dem Intravasalraum nach interstitiell verschoben wird (Soeters et al. 2019). Albumin ist ein negatives Akut-Phase-Protein (Fanali et al. 2012). Bei funktioneller Leberschädigung kann es durch eine verminderte Syntheseleistung zu erniedrigten Albuminwerten kommen (Gressner und Arndt 2017). Die Syntheserate kann mit der Höhe der Leberfunktionseinschränkung korrelieren (Soeters et al. 2019). Bei COVID-19 Erkrankungen

wurden bisher niedrigere Albuminspiegel beobachtet, die mit einem möglichen schweren Verlauf und erhöhter Mortalität assoziiert waren (Zhao und Lei 2020; Skevaki et al. 2020).

Tabelle 5: Differentialdiagnosen veränderter ALB Werte (Gressner und Arndt 2017; Carvalho und Verdelho Machado 2018; Soeters et al. 2019; Green und Flamm 2002)

	Erniedrigtes Albumin (<30 g/l)	Erhöhtes Albumin (>50 g/l)
Leberspezifisch	Akute Hepatitiden, toxische Leberschädigungen, Leberzirrhose und Portale Hypertension, Amyloidose,	Nach Hepatitiden
andere	Erhöhten Proteinverlust: Sepsis, Nephrotisches Syndrom, Poststarke Verbrennungen, Tumorerkrankungen, chronischen Erkrankungen, Traumata, Schwangerschaft, verminderte Proteinaufnahme: Mangelernährung, Malabsorption	bei Dehydrierung (durch Polyurie, Diarrhoe)

1.3.3.2 Totales Bilirubin (tBili) und direktes Bilirubin (dBili)

Bilirubin ist zu über 80% ein Abbauprodukt des Häm und entsteht zu 20% durch den Abbau Häm-haltiger Enzyme oder einer ineffektiven Erythropoese. Das indirekte (unkonjugierte) Bilirubin wird an Albumin gebunden und zur Leber transportiert, wo es durch transmembranöse Diffusion in die Hepatozyten aufgenommen und an Proteine gebunden wird. Die Eliminierung erfolgt über die Galle als direktes (konjugiertes) Bilirubin. Ein Teil wird dabei auch in den enterohepatischen Kreislauf abgegeben oder über Urin und Fäces ausgeschieden (Gressner und Arndt 2017). Eine Hyperbilirubinämie ist unspezifisch und spricht nicht unbedingt für eine Lebererkrankung (Green und Flamm 2002).

Tabelle 6: Differentialdiagnosen Hyperbilirubinämie (Gressner und Arndt 2017; Green und Flamm 2002; Fevery 2008)

Prähepatische Hyperbilirubinämie = vermehrtes indirektes Bilirubin	Erhöhter Bilirubinanstieg: hämolytische Anämien, vermehrte Erythrozytendegradation
Intrahepatische Hyperbilirubinämie = vermehrtes indirektes und direktes Bilirubin	Störungen der Bilirubinaufnahme: angeborene Stoffwechselstörung wie Gilbert-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Medikamente Störung der Bilirubinkonjugation: Leberzirrhose, Karzinome Störungen der Bilirubinsekretion: angeborene Stoffwechselstörung wie Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Hepatitis
Posthepatische Hyperbilirubinämie = vermehrtes direktes Bilirubin	Störung der Bilirubinausscheidung: Obstruktion der Gallenwege, Pankreasopftumore

Durch Messung der unterschiedlichen Bilirubinstoffwechselprodukte kann man drei verschiedene Ätiologien unterscheiden (**Tabelle 6**). Berechnet man den Anteil des direkten Bilirubins am Gesamtbilirubin, sprechen weniger als 20% für eine prähepatische Ursache und über 50% für eine intra- oder posthepatische Hyperbilirubinämie (Gressner und Arndt 2017). Bei COVID-19 Patienten zeigten sich in bisherigen Studien die Gesamt-Bilirubinspiegel erhöht, sowie bei Schwerekranken deutlich höher (Li und Fan 2020; Nakajima et al. 2020; Huang et al. 2020).

1.3.3.3 Pseudocholinesterase (PCHE)

Die Pseudocholinesterase (PCHE) gehört zu den Glykoproteinen der alpha-2-Globulinfraktion (Gressner und Arndt 2017). Sie ist eine Hydrolase, die in der Leber die Hydrolyse von Cholinestern und Fettsäureestern katalysiert (Santarpia et al. 2013; Pohanka 2013). Sie spielt außerdem eine wichtige Rolle im Lipidstoffwechsel und ist für Zelladhäsion und Myelinscheiden relevant (Lampón et al. 2012). Im Genauen ist die Funktion der PCHE aber noch nicht vollständig verstanden (Pohanka 2013). Pseudocholinesterasen sind substratspezifisch und kommen hauptsächlich in der Leber vor, von der sie synthetisiert und ins Blut abgegeben werden (Lampón et al. 2012). Wenn keine atypische PCHE vorliegt kann anhand der PCHE die Syntheseleistung der Leber beurteilt werden. Die PCHE reagiert im Gegensatz zu Albumin sensibler in Verlaufskontrollen aufgrund einer verminderten Halbwertszeit (Gressner und Arndt 2017). Für die PCHE wurden erniedrigte Spiegel bei COVID-19 Patienten beobachtet, bei Schwerekranken sogar deutlich erniedrigte Spiegel (Skevaki et al. 2020; Nakajima et al. 2020; Stegeman et al. 2020).

Tabelle 7: Differentialdiagnosen veränderter PCHE Werte (Gressner und Arndt 2017; Santarpia et al. 2013; Lampón et al. 2012; Pohanka 2013)

	Erniedrigte PCHE (< 3900 U/l)	Erhöhte PCHE (> 115000 U/l)
Leberspezifisch	Hepatitis (viral), Zirrhose, Tumore, Stauungsleber	Steatosis und Steatohepatitis, durch vermehrte Syntheseleistung der Leber bei Proteinverlusten
andere	Cholinesteraseinhibitoren, atypische Cholinesterasen, akute Infekte und Sepsis, chronische Erkrankungen und Entzündungen (Hypothyreose, rheumatologische Erkrankungen, Tumore), Anämien, Mangelernährung, HELLP-Syndrom	Nephrotisches Syndrom, Enteropathien, metabolisches Syndrom, Diabetes und Insulinresistenz, Hyperbilirubinämie, Alzheimer Erkrankung

1.3.4 Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion

1.3.4.1 Cystatin C (CYS C)

Cystatin C ist ein Cystein-Protease Inhibitor, das ubiquitär in kernhaltigen Körperzellen gebildet wird (Urbschat et al. 2011). Es ist an der Regulation des Proteinumsatz, der Immunabwehr (Phagozytose und Antigenpräsentation), sowie der Apoptose beteiligt (Zi und Xu 2018). In der klinischen Praxis wird es für die Beurteilung der Nierenfunktion verwendet. Cystatin C wird konstant aus kernhaltigen Zellen ins Serum abgegeben, wobei die Serumkonzentration nicht durch Alter und Geschlecht oder entzündliche Erkrankungen beeinflusst wird. Weiterhin ist die Konzentration unabhängig von der Muskelmasse und durch die geringe Halbwertszeit ein sensitiverer Parameter als Kreatinin (Gressner und Arndt 2017). CYS C wird frei filtriert, komplett reabsorbiert und nicht sekretiert (Urbschat et al. 2011). Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion können im Rahmen der COVID-19 Erkrankung ein akutes Nierenversagen entwickeln (Diao et al. 2021). Dabei zeigte sich in einer Metaanalyse eine Assoziation erhöhter CYS C Spiegel mit einem schweren Verlauf und Versterben an COVID-19 (Zinellu und Mangoni 2022).

Table 8: Differentialdiagnosen veränderter CYS C Werte (Gressner und Arndt 2017; Lassus und Harjola 2012)

Erniedrigtes Cystatin C (< 0.60 mg/l)	Erhöhtes Cystatin C (> 1.11 mg/l)
Hypothyreose	Hohe Glukokortikoid-Spiegel, maligne Tumore, Hyperthyreose

1.3.4.2 Harnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Proteinabbaus und für die Ausscheidung des Stickstoffs über die Niere zuständig (Lau und Vaziri 2017). In der Leber wird Harnstoff über den Harnstoffzyklus synthetisiert (Gressner und Arndt 2017). Die Ausscheidung erfolgt renal über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion, wobei es im Glomerulus frei filtriert und zu 60% im proximalen Tubulus reabsorbiert wird (Gressner und Arndt 2017; Baum et al. 1975). Harnstoff ist ein etablierter Parameter für die Nierenfunktion (Lau und Vaziri 2017). Bei Azidose wird die Harnstoffsynthese reduziert und die Glutaminsynthese überwiegt (Gressner und Arndt 2017). Kommt es zu einer reduzierten Nierenfunktion, kann Harnstoff nicht ausgeschieden werden und ist erhöht im Serum messbar (Lau und Vaziri 2017). Allerdings steigen die Harnstoffwerte erst bei über 50% eingeschränkter Filtrationsleistung an (Baum et al. 1975). Die Harnstofflevel können durch glomeruläre Filtrationsrate, Proteinzufuhr, oder Blutverluste mit Hypovolämie, Alter und Geschlecht stark beeinflusst werden (Wang et al. 2014). Bei

COVID-19 Patienten wurden bisher erhöhte Harnstoff Werte beschrieben, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (Skevaki et al. 2020; Stegeman et al. 2020).

Tabelle 9: Differentialdiagnosen veränderter Harnstoff Werte (Gressner und Arndt 2017; Urbschat et al. 2011; Wang et al. 2014)

Erniedrigter Harnstoff (< 15 mg/dl)	Erhöhter Harnstoff (> 55 mg/dl)
Leberschädigung (NASH), angeborenes Fehlen Harnstoffenzyme	Prärenale Faktoren: Hypovolämie, Herzinsuffizienz, erhöhte Proteinaufnahme, Gewebsuntergang, Katabolismus
Protein Diät	intrarenale Faktoren: Verminderte glomeruläre Filtration, verminderte Diurese, Glomerulonephritiden,
Bei Azidose aufgrund Glutaminsynthese	Postrenale Faktoren: Harnstau (Postatahypertrophie, Harnsteine)

1.3.4.3 Kreatinin

Kreatin und Kreatin-Phosphat liegen im Skelett- und Herzmuskel vor und werden in Form von Kreatinin abgebaut (Gressner und Arndt 2017). Kreatinin ist demnach ein Produkt aus dem Muskelmetabolismus (Baum et al. 1975). Da es frei filtriert, nicht absorbiert und fast vollständig ausgeschieden wird, kann es als Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet werden (Gressner und Arndt 2017; Uchino 2010). Kreatinin wird allerdings zu einem kleinen Teil tubulär sezerniert (Baum et al. 1975). Die Kreatininwerte können durch Alter, Geschlecht, Muskelmetabolismus, Gewicht, Ernährungsstatus und Hydrierungsstatus beeinflusst werden (Urbschat et al. 2011). Somit variieren die Werte stark in der Population, sind aber intraindividuell konstant und daher für den individuellen Verlauf geeignet (Toffaletti und McDonnell 2008). Die Kreatininwerte im Serum steigen an, wenn über 50% der Nephronen untergegangen sind. Sie sind allerdings sensitiver als die Harnstoffwerte (Baum et al. 1975). Die Schwere der COVID-19 Erkrankung und Mortalität war assoziiert mit akutem Nierenversagen (Chan et al. 2020; Skevaki et al. 2020). Kreatinin war in bisherigen Studien daher bei Infizierten erhöht vorzufinden (Stegeman et al. 2020; Skevaki et al. 2020).

Tabelle 10: Differentialdiagnosen veränderter Kreatinin Werte (Gressner und Arndt 2017)

Erniedrigtes Kreatinin (< 0.50 mg/dl)	Erhöhtes Kreatinin (> 1.2 mg/dl)
Niedrige Muskelmasse, geringe Proteinaufnahme	reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, Extrarenale Ursache: Erhöhte Muskelmasse, erhöhter Fleischkonsum, Rhabdomyolyse

1.3.4.4 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Mit Kreatinin in Serum und Urin kann die GFR mittels unterschiedlicher Formeln berechnet werden (Urbschat et al. 2011). Nachfolgend soll die „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) Formel vorgestellt werden. Diese berechnet sich anhand des Alters, Geschlechts und der gemessenen Kreatininkonzentration (**Tabelle 11**). Hierbei kann es aufgrund falsch hoher Kreatininwerte, erhöhter Muskelmasse oder einer medikamentösen Hemmung der tubulären Kreatininsekretion zu einer Unterschätzung der GFR kommen (Lhotta et al. 2005).

Tabelle 11: Berechnung der eGFR mittels MDRD- Formel (eGFR: estimated GFR) (Lhotta et al. 2005)

eGFR (ml/ min/ 1.73m ²)	$186 * \text{Kreatinin}^{-1.154} * \text{Alter}^{-0.203} (* 0.742 \text{ bei Frauen})$
GFR (ml/ min/ 1.73m ²)	$eGFR * \text{Körperoberfläche in m}^2 = eGFR * (0.007184 * \text{Größe (cm)}^{0.725} * \text{Gewicht (kg)}^{0.425})$

1.3.5 Laborparameter zur Beurteilung der Herzfunktion

1.3.5.1 Kreatinkinase (CK) und CK-MB

Die Kreatinkinase (CK) ist für die Übertragung von Phosphat zwischen ADP und ATP wichtig. Somit ist sie relevant für den Energiemetabolismus, indem sie besonders unter azidotischen und hypoxischen Bedingungen aus Kreatinphosphat ATP generiert. Da die CK immer aus einem Dimer besteht, kann man sie anhand ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung in weitere Unterformen einteilen (**Tabelle 12**) (Gressner und Arndt 2017; Aydin et al. 2019).

Tabelle 12: Isoformen der CK (Gressner und Arndt 2017; Kurapati und Soos 2020; Wallimann et al. 2007; Aydin et al. 2019)

Isoformen	Vorkommen	Erhöht bei (< 24 U/l)
CK-MB (CK-MB ₁ , CK-MB ₂)	Herzmuskulatur (15%)	Akuter Myokardinfarkt, KHK (Koronare Herzkrankheit), entzündliche Herzschiidigung, Kardioversion
	Skelettmuskulatur (1-3%)	Rhabdomyolyse, Myositis, Traumata, Medikamente, Hyperthermie, intramuskuläre Injektionen, Sport
CK-BB	Gehirn; glatte Muskulatur von Blase, Darm, Prostata, Uterus; Retina	
CK-MM	Herz- und Skelettmuskulatur	
CK-MiMi	In Mitochondrien, Typ I: Muskelsarkomer-spezifisch, Typ II: ubiquitär	

Die CK-MB ist dabei spezifischer für den Herzmuskel, da hier der Anteil mit 15% größer ist als in anderen Geweben (Kurapati und Soos 2020). Kommt es nun zu einer Läsion von Herz- oder Skelettmuskulatur, steigt die Kreatinkinase im Blut nach ca. 4-6 Stunden an, dabei sind die Werte bei einer Rhabdomyolyse deutlich höher als bei Myokardschädigungen (Gressner und Arndt 2017). Erhöhungen können aber auch durch muskuläre Schädigungen und Hämolyse zustande kommen (Hamburg et al. 1991). COVID-19 Patienten zeigten in bisherigen Studien erhöhte CK und CK-MB Werte, CK-MB Erhöhungen vermehrt auch bei schweren Verläufen (Skevaki et al. 2020; Stegeman et al. 2020).

1.3.5.2 Myoglobin (MYO)

Myoglobin besteht aus einem Globinanteil und einer Hämgruppe, die Sauerstoff reversibel binden kann (Gressner und Arndt 2017). Es ist für die muskuläre Speicherung und Weiterleitung von Sauerstoff (Gressner und Arndt 2017; Vanek und Kohli 2020), aber auch für die Stickstoff-Erzeugung von Bedeutung (Hendgen-Cotta et al. 2008). Daher kommt Myoglobin besonders im Zytoplasma der Herzmuskulatur und im sarkoplasmatischen Retikulum der Skelettmuskulatur vor, wobei die Freisetzung bei muskulären Schädigungen meist höher ist (Gressner und Arndt 2017; Vanek und Kohli 2020). Innerhalb der ersten halben Stunde nach einem kardialen Ereignis steigt Myoglobin im Blut an und dient daher als Biomarker für eine frühe Diagnose und Abschätzung der Infarktgröße (Aydin et al. 2019). In bisherigen Studien zeigten COVID-19 Patienten mit schweren Verläufen vermehrt erhöhte Myoglobin Werte (Han et al. 2020; Deng et al. 2020a).

Tabelle 13: Differentialdiagnosen erhöhter Myoglobin Werte (Gressner und Arndt 2017; Vanek und Kohli 2020)

Lokalisation der Schädigung	Erhöhtes Myoglobin (> 58 bzw. 67 µg/l)
Herz	Infarkt, Lysetherapie
Muskulär	Rhabdomyolyse, Polytrauma, Verbrennungen, maligne Hyperthermie, Myopathien, intramuskuläre Injektionen, körperliche Anstrengung
Andere Gewebe	Hirnblutungen, Lungeninfarkt, Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Conn-Syndrom), Niereninsuffizienz

1.3.5.3 N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptid (NT-pro-BNP)

Das NT-pro-BNP gehört zu der Gruppe der natriuretischen Peptide (ANP, BNP), deren Funktion die Senkung des Blutdruckes darstellt. Das inaktive NT-pro-BNP entsteht bei

der Spaltung von proBNP zum aktiven BNP, welches sich hauptsächlich in den Herzventrikeln befindet (Gressner und Arndt 2017). Bei erhöhter Dehnung der Ventrikel und myokardialen Wandstress wird vermehrt proBNP ausgeschüttet, welches zum inaktiven NT-pro-BNP und aktiven BNP 1-32 prozessiert wird (Saenger et al. 2017). Es kann ebenso bei systemischen Inflammationen oder Traumata ausgeschüttet werden auf Grundlage von Zytokinfreisetzungen, Hypoxie oder rechtsventrikulärer Volumenbelastung (Jefic et al. 2005). Zytokine und das C-reaktive Protein (CRP) fördern dabei die Expression der BNP kodierenden Gene (Vallabhajosyula et al. 2020). Bei COVID-19 Patienten variierten in bisherigen Studien die NT-pro-BNP Werte je nach Schwere der Erkrankung (Deng et al. 2020a; Han et al. 2020).

Table 14: Differentialdiagnosen erhöhter NT-pro-BNP Werte (*altersabhängig unterschiedlich, Normwerte in **Table 23**) (Jefic et al. 2005; Gressner und Arndt 2017; Saenger et al. 2017; Vallabhajosyula et al. 2020; Luchner et al. 2003)

Lokalisation der Schädigung	Erhöhtes NT-pro-BNP *
Herz	Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom, Entzündung
Lunge	ARDS, Hypoxie, Lungenarterienembolie, COPD
Andere	Operationen, Traumata, systemische Entzündungen, bei chronischen oder akuten Nierenversagen, Katecholamin-Infusionen, erhöhtes Alter

1.3.5.4 High sensitive-Troponin I (hs-TNI)

Troponin besteht aus drei Untereinheiten: Troponin T, I und C. Diese sind am dünnen Aktinfilament der Skelett- oder Herzmuskulatur gebunden (Kurapati und Soos 2020). Als Komplex sind sie unverzichtbar für die Muskelkontraktion (Babuin und Jaffe 2005). Troponin I und T sind spezifisch in der Herzmuskulatur vorhanden, während Troponin C auch in der Skelett- und glatten Muskulatur aufzufinden ist (Gressner und Arndt 2017). Während bei Gesunden kein Troponin I im Blut vorhanden ist, wird bei einer Schädigung des Myokards zunächst das freie zytosolische Troponin und darauf das an Aktin gebundene TNI freigesetzt. Die Troponin I Konzentration steigt 4-6 Stunden nach Myokardschädigung an und bleibt aufgrund konstanter Freisetzung zwei bis vier Tage im Blut messbar (Kurapati und Soos 2020; Gressner und Arndt 2017). Es ist spezifischer für die Diagnose einer kardialen Ischämie als die CK-MB. Da aber die Werte länger erhöht bleiben, hat Troponin keine Relevanz bei der Diagnose eines Reinfarktes (Kurapati und Soos 2020; Babuin und Jaffe 2005). Eine erhöhte Konzentration findet sich allerdings noch bei weiteren Erkrankungen (**Table 15**). In Sepsispatienten kann ein erhöhtes Troponin indirekt aufgrund von Hypotension, Mikroembolien, gefäßaktiven

Medikamenten oder direkt aufgrund von TNF α oder anderen Zytokinen zustande kommen (Babuin und Jaffe 2005). Bei SARS-CoV-2 Infizierten wurden in bisherigen Studien erhöhte hs-TNI Spiegel beschrieben, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren (Deng et al. 2020a; Skevaki et al. 2020).

Tabelle 15: Differentialdiagnosen erhöhter hs-TNI Werte (Gressner und Arndt 2017; Babuin und Jaffe 2005; Mair et al. 2018; Aydin et al. 2019)

Lokalisation der Schädigung	Erhöhts hs-TNI (> 15.8 ng/l)
Herz	Myokardiale Nekrose, Herzinsuffizienz akut oder chronisch, Linksventrikuläre Kardiomyopathie, Angina Pectoris, Myokarditis, Endokarditis, kardiale Traumata (postoperativ, Kardioversion, Kontusion), Aortendissektion, Aortenklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, kardial toxische Medikamente
Lunge	Lungenembolie, pulmonale Hypertension, Lungenödem, COPD
andere	Sepsis, Trauma, chronisches Nierenversagen, Stoffwechselerkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose), Rhabdomyolyse, starke körperliche Beanspruchung, Stroke

1.3.6 Laborparameter zur Beurteilung der Pankreasfunktion

1.3.6.1 Pankreatische α -Amylase (Amyl)

Die α -Amylase ist eine Calcium- und Chlorid-abhängige Metalloprotease, von der zwei Isoenzyme, die Speichelamylase und pankreatische α -Amylase, unterschieden werden (Gressner und Arndt 2017; Zakowski und Bruns 1985; Azzopardi et al. 2016). Das Enzym wird in den Azinuszellen des Pankreas synthetisiert und spaltet hydrolytisch die α -1,4-glykosidische Bindung von Polysacchariden, um diese verwertbar zu machen. Kommt es zu einer Entzündung des Pankreas oder zu Abflussstörungen und einer Sekretzunahme, wird die Amylase über die Lymphe ins Blut freigesetzt und damit ein Missverhältnis zwischen Synthese und Abbau angezeigt (Gressner und Arndt 2017; Ismail und Bhayana 2017). Für eine Pankreatitis spricht dabei das 3-40 Fache des Normwertes, wobei sich die Werte erst nach mehreren Tagen wieder normalisieren (Gressner und Arndt 2017; Rompianesi et al. 2017). Schwere erkrankte COVID-19 Patienten zeigten in vorangegangenen Studien vermehrt erhöhte Amylase Werte als mild Erkrankte (Bacaksiz et al. 2021). COVID-19 Patienten mit Pankreasbeteiligung klagten über Symptome wie Appetitlosigkeit und Diarrhoe, aber auch abdominelle Schmerzen und Nausea (Wang et al. 2020c; McNabb-Baltar et al. 2020).

Tabelle 16: Differentialdiagnosen erhöhter Amyl Werte (Gressner und Arndt 2017; Zakowski und Bruns 1985; Azzopardi et al. 2016; Muniraj et al. 2015; Ismail und Bhayana 2017)

Lokalisation der Schädigung	Erhöhung der α - Amylase (> 53 U/l)
Pankreas	Akute und chronische Pankreatitis, Pseudozysten, Pankreastumore, Trauma, post-ERCP, Pankreasgangobstruktion
GI-Trakt	Choledochlithiasis, Mesenterialinfarkt, Appendizitis, Duodenalulcera, Zöliakie, Lebererkrankungen (Zirrhose, Hepatitis), Peritonitis
andere	Niereninsuffizienz, Opiate, Alkoholismus, Makroamylase, Lungen- und Ovarial-CA, Sjögren Syndrom, Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose, bakterielle Infekte, familiäre Hyperamylasämie, intrakranielle Blutungen, Aortendissektion

1.3.6.2 Lipase (LIP)

Die Lipase wird in den Azinuszellen des Pankreas produziert und in den Verdauungstrakt freigesetzt (Ismail und Bhayana 2017). Sie spaltet Triglyceride in Glycerol und freie Fettsäuren und benötigt dazu eine Co-Lipase und Gallensäuren. Kommt es nun zu einer Schädigung des Pankreas durch Traumata oder Entzündungsprozesse, erfolgt die Freisetzung der Lipase ins Duodenum. Zusätzlich existiert eine extrapankreatische Lipase aus der Glandula Sublingualis, Magen, Lunge, Fettzellen und der Leber (Gressner und Arndt 2017). Bei einer Pankreatitis steigt die Lipase über das Dreifache des Normwertes an (Banks et al. 2013). Die Erhöhung im Serum besteht länger als die der Amylase, somit besitzt sie ein größeres diagnostisches Fenster als die Amylase (Gressner und Arndt 2017; Ismail und Bhayana 2017). Bei COVID-19 Patienten wurden bisher erhöhte Werte bei Schwererkrankten beobachtet (Bacaksız et al. 2021).

Tabelle 17: Differentialdiagnosen erhöhter LIP Werte (Rompianesi et al. 2017; Gressner und Arndt 2017; Ismail und Bhayana 2017)

Lokalisation der Schädigung	Erhöhung der Lipase (> 60 U/l)
Pankreas	Akute und chronische Pankreatitis, Tumore, Traumata, Pankreasgangobstruktionen, zystische Pankreasfibrose, ERCP
Gastrointestinal-Trakt	Akute Cholezystitis, Ileus, Virushepatitis, Appendizitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
andere	Niereninsuffizienz, Ketoazidose, Opiate, Makrolipase, familiäre Hyperlipasämie, chronischer Alkoholkonsum, Hypertriglyceridämie

1.3.7 Laborparameter zur Beurteilung des Lipidstatus

1.3.7.1 Cholesterin, high density-Cholesterin (HDL-Cholesterin), low density-Cholesterin (LDL-Cholesterin)

Cholesterin ist ein wichtiger Parameter im Fettstoffwechsel und zuständig für den Aufbau von Membranen, Bildung von Steroidhormonen und Gallensäuren (Gressner und Arndt 2017). In eukaryotischen Membranen kommt Cholesterin in Lipid-rafts vor, die wichtig für die Signalweiterleitung, Proteintransport und Adhäsion von Molekülen sind (Hu et al. 2020c). Cholesterin wird im Blut an Lipoproteine gebunden transportiert, die man anhand ihrer Dichte unterscheidet in high density Lipoprotein (HDL) und low density Lipoprotein (LDL) (Gressner und Arndt 2017). Apolipoproteine an der Oberfläche des Lipoproteins sind für die Regulation des Transports relevant (Miller et al. 2011). Das HDL besitzt wichtige Apolipoproteine (Apo), wie ApoA-I und -II, sowie ApoC-I, -II und -III und ApoE, die Cholesterin zur Leber transportieren, um überschüssiges Cholesterin abzubauen. Damit hat es antiatherogene und anti-inflammatorische Funktionen (Gressner und Arndt 2017) sowie protektive Effekte gegen oxidierte Lipide und reguliert die T-Zell-Aktivierung und Expression von Entzündungsmediatoren in Makrophagen und dendritischen Zellen (Hu et al. 2020c). Das Lipoprotein LDL entsteht durch Konversion von very low density Lipoprotein (VLDL) durch die Lipoproteinlipase und hepatische Lipase. Es besteht größtenteils aus Cholesterin, Lipoprotein ApoB-100, Phospholipiden und Triglyzeriden und ist für den Transport der Lipide in extrahepatische Gewebe zuständig (Gressner und Arndt 2017). In Entzündungsprozessen nimmt die Oxidation von LDL durch erhöhtes CRP zu und wirkt bei längeren Entzündungsvorgängen proatherogen. Zusätzlich ist in Entzündungsprozessen LDL vermehrt mit Triglyzeriden und Cholesterin angereichert (Khowidhunkit et al. 2004).

Tabelle 18: Differentialdiagnosen veränderter Cholesterin Werte (van Leeuwen et al. 2003; Fraunberger et al. 1999; Grundy 1991; Sorokin et al. 2007)

	Erniedrigt bei (Cholesterin <190 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, LDL < 115 mg/dl)	Erhöht bei (Cholesterin > 190 mg/dl, HDL > 50 mg/dl, LDL > 115 mg/dl)
endogen	Akute Infektionen, septischer Schock, Myokardinfarkte	Familiäre Hypercholesterinämie, erhöhtes Alter, postmenopausal, primäre biliäre Cholangitis, Cholestase
exogen	postoperativ, Traumata	Ernährung und Adipositas

Lipoproteine und Zytokine können sich gegenseitig beeinflussen (Fraunberger et al. 1999). Im Tiermodell wurde gezeigt, dass Lipoproteine die Zytokinantwort reduzieren

und die Mortalität bei Sepsis verringern können, Zytokine können andererseits auch die Synthese und Sekretion von Apolipoproteinen herabsetzen (van Leeuwen et al. 2003). In bisherigen Studien zeigten COVID-19 Patienten eine Dyslipidämie und damit erhöhte Werte in Gesamt- und LDL Cholesterin. Schwere Erkrankte wiesen dabei reduzierte HDL Spiegel auf (Hu et al. 2020b).

1.3.7.2 Triglyceride

Triglyceride bestehen aus Glycerin mit drei veresterten Fettsäuren und sind wichtige Energielieferanten und -speicher in vielen Geweben (Gressner und Arndt 2017). Dabei werden sie über die Nahrung aufgenommen und im intestinalen Lumen durch die Pankreaslipase zur Resorption gespalten. Danach erfolgt die Zusammensetzung in Triglyceride und die Verpackung als Chylomikronen, die über die Lymphe ins Blut transportiert werden (Alves-Bezerra und Cohen 2017). Im Blut werden sie zum Transport an Lipoproteine gebunden und erreichen so die Organe, wo sie mithilfe der Lipoprotein Lipase aufgenommen werden (Gressner und Arndt 2017), Alves-Bezerra und Cohen 2017). Erhöhte Triglyceride sind ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Apoplex aufgrund ihrer atherogen wirkenden Remnants und ApoCIII (Miller et al. 2011). Infektionen und damit mögliche Zytokinstürme können die Triglyceridserumspiegel im Serum erhöhen, die durch eine erhöhte Lipolyse, vermehrte De novo-Synthese von hepatischen Fettsäuren und eine Unterdrückung der Fettsäureoxidation zustande kommen (Khovidhunkit et al. 2004). Plasmatriglyceride steigen demnach im Verlauf einer Infektion an (van Leeuwen et al. 2003). Bei COVID-19 Patienten wurden bisher erhöhte Triglyceridlevel beobachtet (Hu et al. 2020b; Skevaki et al. 2020).

Table 19: Differentialdiagnosen veränderter Triglycerid Werte (Khovidhunkit et al. 2004; Gressner und Arndt 2017; Miller et al. 2011; Sorokin et al. 2007)

Erhöht bei (> 150 mg/dl)	
Endogene Ursachen	Genetisch bedingte familiäre Dyslipidämie, metabolisches Syndrom, autoimmun bedingt, Chronisch-idiopathische Urtikaria, chronische Nierenerkrankungen, weitere Stoffwechselerkrankungen (Hypothyreose, Diabetes mellitus, primäre biliäre Cholangitis), Schwangerschaft
Exogene Ursachen	Infektionen (bakteriell oder viral), Medikamente, Ernährung

1.3.8 Laborparameter zur Beurteilung des Proteinhaushaltes

1.3.8.1 Totales Protein (tP)

Proteine im Plasma haben vielfältige Funktionen, die von der Regulation des kolloid-osmotischen Drucks, über Transportfunktionen bis hin zur Immunabwehr durch Immunglobuline und akute Phase Proteine fungieren. Weiterhin sind sie für ein ausgeglichenes Gerinnungssystem und Zellmembranen wichtig. Neben der exogenen Zufuhr werden die Plasmaproteine hauptsächlich in der Leber und Immunglobuline im Knochenmark synthetisiert. Ist die Syntheseleistung der Leber eingeschränkt kann es zu einer Abnahme der Proteinkonzentration im Plasma kommen, oder bei erhöhten Verlusten zu einer gesteigerten Produktion anderer Proteine in der Leber. Akute-Phase-Proteine werden durch Zytokine gesteigert produziert (Gressner und Arndt 2017). COVID-19 Patienten zeigten bisher besonders bei schweren Verläufen erniedrigte Werte der totalen Proteinkonzentration (Ouyang et al. 2020).

Tabelle 20: Differentialdiagnosen veränderter tP Werte (Gressner und Arndt 2017)

	Erniedrigt bei (< 66 g/l)	Erhöht bei (> 83 g/l)
Aufnahme	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorption, Mangelernährung	
Verstoffwechse- lung	Aszites, Ergüsse, Leberschädigung (Virushepatitis oder toxisch)	Gammopathien, chronische Entzündungen, Pseudohyperproteinämie
Abgabe	Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom, Glomerulonephritis), Verbrennungen, Blutungen	

1.4 Zielsetzung und Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung von validen und klinisch sinnvollen Biomarkern aus Routinelabortests für die COVID-19 Erkrankung. Da die RT-PCR keine vollständige Sicherheit bietet eine COVID-19 Erkrankung zu erkennen und diese Untersuchung mehr Zeit benötigt als klinisch-chemische Labortests, soll untersucht werden, welche Routinelaborparameter als diagnostische Biomarker zur Unterstützung der RT-PCR Testung und damit zu einer Unterscheidung von COVID-19 positiven von COVID-19 negativen Patienten dienen können. Daraus resultiert die erste Hypothese:

1. Klinisch-biochemische Routinelaborparameter unterscheiden sich zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten und können einen diagnostischen Nutzen bieten.

Weiterhin sollen auch prognostische Biomarker evaluiert werden, die für einen schweren Verlauf und ein Versterben durch die COVID-19 Erkrankung relevant sein können. Hieraus leiten sich die zweite und dritte Hypothese ab:

2. Klinisch-biochemische Routinelaborparameter unterscheiden sich zwischen COVID-19 positiven Patienten auf Intensiv- und Normalstation und können einen prognostischen Nutzen für die Schwere des Verlaufs bieten.
3. Klinisch-biochemische Routinelaborparameter unterscheiden sich zwischen COVID-19 positiven, verstorbenen und überlebenden Patienten und können einen prognostischen Nutzen für das Überleben der Patienten bieten.

In der folgenden Arbeit sollen diese Hypothesen anhand von einer klinisch-prospektiven Arbeit überprüft werden und Biomarker ausfindig gemacht werden. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf den Beginn der Pandemie und soll die vorgestellten Hypothesen im Hinblick auf ihre Relevanz zu diesem Zeitpunkt überprüfen und diskutieren. Zum Abschluss sollen Implikationen für die Praxis abgeleitet werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer COVID-19 Erkrankung über den Krankheitsverlauf begleitet und mit einer Kontrollkohorte verglichen. Die Datenerhebung erfolgte vom 10.04.2020 - 30.06.2020 nach positiven Ethikvotum am 10.04.2020 (NR.57/20). Es erfolgte die gemeinsame Datenerhebung der Patientenparameter mit Sarah Greib im Rahmen der Doktorarbeit mit dem Titel „Biomarker der COVID-19 Erkrankung: Zytokinspiegel und deren prognostische Bedeutung“.

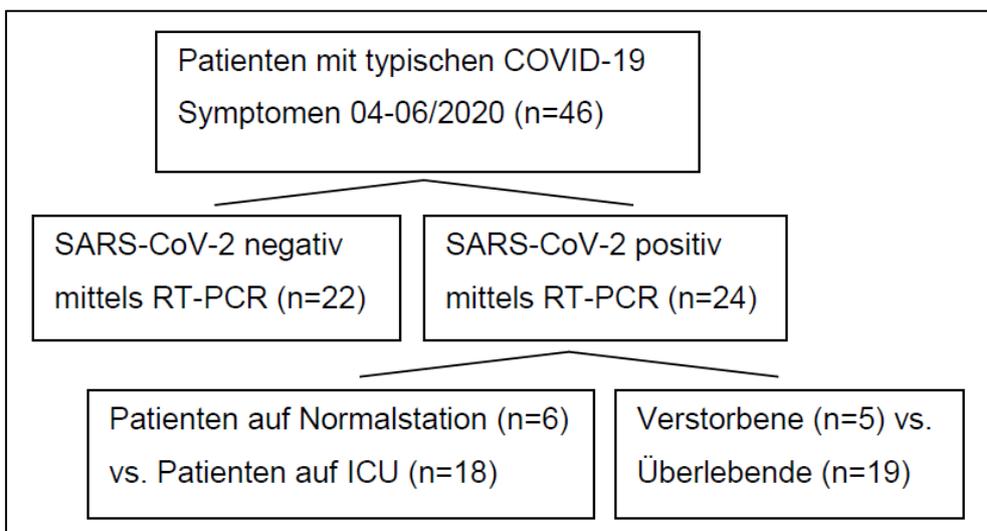


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienaufbau (n= Anzahl an Probanden, ICU: Intensiv care unit)

2.1.1 Patientenrekrutierung, Einschlusskriterien

Patienten über 18 Jahre, die im o.g. Rekrutierungszeitraum mit einer Kombination typischer COVID-19 Symptome wie Fieber, Husten, Auswurf, Dyspnoe oder reduziertem Allgemeinzustand in die Notaufnahme des Universitätsklinikum Marburgs kamen, wurden gebeten an der Biomarkerstudie teilzunehmen. Bestätigte COVID-19 positive Patienten, die aus anderen Krankenhäusern ins UKGM verlegt wurden, wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Patienten wurden von den jeweils behandelnden Ärzten für die Studie aufgeklärt und bestätigten mit ihrer Unterschrift ihre Einwilligung.

2.1.2 Datenerhebung und individueller Beobachtungszeitraum

Patientenspezifische Daten wie Alter, Größe und Gewicht, Symptome, Medikamente und Vorerkrankungen wurden systematisch über das Patientenportal ORBIS® (Build 08.04.35.01.1014100; Dedalus Healthcare Group AG, Bonn, Deutschland) erhoben

und tabellarisch sowie kategorisch zusammengefasst. Vitalparameter und klinische Untersuchungsergebnisse wurden in der Notaufnahme erhoben und standen über ärztliche Dokumentationen zur Verfügung. Alle weiteren Untersuchungen und apparativen Diagnostiken konnten weiterhin anhand der elektronischen Patientenakte über OR-BIS® ausgewertet werden. Die Patienten wurden innerhalb der Studie beobachtet so lange sie hospitalisiert waren bis zum Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (1) kein Nachweis von SARS-CoV2-RNA mehr in der RT-PCR, (2) Entlassung aus der stationären Behandlung oder (3) Versterben des Patienten.

2.1.3 Probensammlung

Die Blutentnahmen erfolgten über die Notaufnahme und die verschiedenen Stationen des UKGMs im Rahmen klinisch notwendiger Routineblutentnahmen. Nach Analyse der angeforderten Laborparameter im Zentrallabor des UKGMs wurden die Restproben pseudonymisiert, aliquotiert und asserviert, um für etwaige Nachforderungen oder zusätzliche wissenschaftliche Analysen zur Verfügung zu stehen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich jedoch ausschließlich mit klinisch-biochemischen Routineparametern. Eine tabellarische Darstellung der für diese Arbeit relevanten Laborparameter findet sich in Kapitel 2.3.

2.1.4 RT-PCR

Zur Gewinnung der Proben für die RT-PCR Testung erfolgte entweder ein Abstrich des Nasooropharyngealtraktes, eine Gewinnung einer Sputumprobe oder einer Probengewinnung durch bronchoalveolärer Lavage. Für die Probenentnahme wurden die Tupfersysteme CITOSWAB® Virus Collection und Transport Kit (CITOTEST®, Jiangsu, China) und Copan eSwabs™ (MAST Diagnostica GmbH, Reinfeld, Deutschland) verwendet. Die virale RNA wurde isoliert und gereinigt mittels des Reagenzkits EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (QIAGEN GmbH, Hilden, Deutschland) und dem automatischen Probenverarbeitungsgerät EZ1 Advanced XL (QIAGEN GmbH, Hilden, Deutschland). Die Amplifikation der SARS-CoV-2 spezifischen S- und E-Gene wurden mithilfe des RealStar SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics, Hamburg, Deutschland) im Institut für Virologie des UKGM durchgeführt.

2.1.5 Einteilung der Patienten

Die Einteilung der Patienten in Studiengruppe (COVID-19 positiv) und Kontrollgruppe (COVID-19 negativ) erfolgte anhand der RT-PCR Testergebnisse. Weiterhin erfolgte die Einteilung der Patienten in „Patienten auf Normalstation“ und in „Patienten auf Intensivstation“, was einer Einteilung nach Schweregrad des klinischen Verlaufs entspricht. Des Weiteren wurde zusätzlich eine Differenzierung der Patienten in Verstor-

bene und Überlebende, d.h. eine Einteilung bezüglich des Outcome, vorgenommen (**Abbildung 1**). COVID-19 positiven Patienten wurden außerdem im Rahmen der Auswertung anhand der Schwere der Erkrankung nach dem nationalen Gesundheitsinstitut der USA (NIH) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (**Tabelle 21**) eingeteilt.

Tabelle 21: Einteilung des Schweregrades einer COVID-19 Infektion (nach dem Nationalen Gesundheitsinstitut NIH (NIH 2021) und nach der Weltgesundheitsorganisation WHO (WHO 2021b))

Schweregrad	Nach NIH	Nach WHO
asymptomatisch	Positiv auf COVID-19 (RT-PCR) und ohne Symptome	-
Mild	Symptomatische Patienten (Fieber, Husten, Auswurf, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Geschmacksverlust) Keine Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Auffälligkeiten im CT	Symptomatische Patienten (Fieber, Husten, Auswurf, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Geschmacksverlust) ohne Evidenz einer viralen Pneumonie oder Hypoxie
Moderat	Respiratorische Erkrankung in klinischer Untersuchung oder im CT mit SpO ₂ ≥94% unter RL	Klinische Symptome einer Pneumonie (Fieber, Husten, Dyspnoe, Kurzatmigkeit) mit ≥90% unter RL
schwer	SpO ₂ <94% unter RL PaO ₂ /FiO ₂ < 300mmHg Atemfrequenz >30 /min Lungeninfiltrate >50%	Klinische Symptome einer Pneumonie (siehe oben) und ein zusätzliches Kriterium: Atemfrequenz >30 /min Schwerer respiratorischer Distress SpO ₂ <90% unter Raumluft
kritisch	Respiratorisches Versagen, septischer Schock, Multiorganversagen	ARDS: Mild: 200mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ <300 mm Hg Moderat: 100mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ <200 mm Hg Schwer: PaO ₂ /FiO ₂ <100 mm Hg

2.2 Analysemethodik der Laborparameter

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte über die Routinebestimmung im Zentrallabor über die Analysegeräte von Beckman Coulter Analyzers AU5800, BeckmanCoulter UniCel DxI 800 sowie dem Cobas 8000 Immunoassay System von Roche. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verwendeten Methoden zur Testung der verschiedenen Laborparameter.

Tabelle 22: Übersicht Analysemethoden der Laborparameter

Analyt	Analysemethode	Analysesystem
<u>Photometrische Assays</u>		Beckman Coulter Analyzers AU5800
ALT, AST, CK, Harnstoff, LDH	Kinetischer UV-Test	
ALB, AP, GGT, Kreatinin (Jaffé Methode), Lipase, PCHE, tBili, dBili, tP	Kinetischer Farbtest	
Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride	Enzymatischer Farbtest	
α -Amylase	Enzymkolorimetrischer Test	
<u>Antikörper-basierte Photometrische Assays</u>		Beckman Coulter Analyzers AU5800
CK-MB	Enzymatischer Immunitest	
Cystatin C	Immunoturbidimetrie	
<u>Chemilumineszenz-basierte Assays</u>		
Myoglobin, hs-TNI	Chemilumineszenz Immunoassay	BeckmanCoulter UniCel Dxl 800
NT-pro-BNP	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay	Cobas 8000 Immunoassay System von Roche

2.2.1 Photometrische Assays

Bei photometrischen Messungen wird die Reduktion der Lichtintensität durch eine Probe bestimmt. Die photometrische Messung erfolgte mittels Photometer, wobei die reduzierte gemessene Lichtintensität der Menge der jeweiligen Substanz entspricht (Bisswanger 2012).

2.2.1.1 Kinetischer UV-Test

Mittels des kinetischen UV-Tests wurden die Laborparameter AST, ALT, CK, Harnstoff und LDH bestimmt. Die Reaktion der Enzyme ist NAD^+ abhängig und wird mit der Reaktion von NAD^+ zu $\text{NADH}+\text{H}^+$ gekoppelt gemessen (Gressner und Arndt 2017; Bisswanger 2012). Die Aktivität der LDH wird dabei direkt photometrisch durch die Umsetzung von Laktat zu Pyruvat über die $\text{NADH}+\text{H}^+$ Konzentration bestimmt, während bei der Messung der AST, ALT, CK und Harnstoff $\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$

unabhängige Enzyme eingesetzt werden und die Messung indirekt photometrisch erfolgt. Die physiologische Reaktion der Enzyme (Messreaktion) wird bei der indirekten Methode mit einer Cofaktor-abhängigen Reaktion (Indikatorreaktion) gekoppelt und anhand der Absorptionsabnahme von $\text{NADH}+\text{H}^+$ zu NAD^+ die Enzymaktivität bestimmt (Gressner und Arndt 2017).

2.2.1.2 *Kinetischer Farbtest*

Der kinetische Farbtest wird zur Bestimmung von ALB, AP, GGT, Kreatinin (nach Jaffé Methode), Lipase, PCHE, tBili, dBili sowie tP verwendet. Allgemein erfolgt zur Bestimmung der Substrataktivität, die Zugabe eines zusätzlichen Stoffes zur Reaktion, der später photometrisch gemessen werden kann (Gressner und Arndt 2017; Thomas 2012).

Zur Bestimmung von Kreatinin wurde die Jaffé-Reaktion angewendet. Dabei wird Kreatinin mit Pikrinsäure versetzt während sich unter alkalischen Bedingungen ein orange-roter Kreatinin-Pikrat-Komplex ausbildet (Wyss und Kaddurah-Daouk 2000). Die Messung der Lipase erfolgt mehrschrittig. Nach Aufspaltung in die Bestandteile der Monoglyceride wird das im letzten Schritt entstandene Wasserstoffperoxid mit dem Farbstoff *N*-Ethyl-*N*-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-methylaniline (TOOS) versetzt, welches zu einem violetten Farbstoff oxidiert und gemessen wird (Fossati et al. 1992). Zur Bestimmung des tBili und dBili reagiert das Substrat mit Diazoniumsalz 3,5-dichlorphenyldiazonium-Tetraflouorborat (DPD) zu blauen Azobilirubin, das photometrisch gemessen wird. Innerhalb der ersten 30 Sekunden wird das dBili gemessen, bei Zugabe eines Beschleunigers wie Koffein oder Methanol kann das indirekte Bilirubin gemessen werden (Gressner und Arndt 2017). Direktes und indirektes Bilirubin zusammen ergeben das Gesamtbilirubin. Das tP wird mittels Biuretreaktion gemessen. Hierbei lagern sich Kupfer-Ionen an die Peptidbindungen der Proteine, wodurch sich ein violett gefärbter Komplex bildet, dessen Absorption gemessen werden kann (Thomas 2012).

2.2.1.3 *Enzymatischer Farbtest*

Der Ausgangspunkt des enzymatischen Farbtests ist die Entstehung von H_2O_2 durch mehrere vorgeschaltende Reaktionen. Mittels Peroxidase wird das entstandene H_2O_2 mit einem zu reagierenden Substrat umgesetzt und die Absorption des entstandenen Farbstoffs proportional zur Konzentration des umgesetzten Stoffes gemessen (Gressner und Arndt 2017). Die Messung von Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceriden erfolgt mithilfe der vorgestellten Methodik. HDL und LDL benötigen zusätzlich Antikörper gegen die nicht zu messenden Substrate. Diese binden zum Beispiel

VLDL und Chylomikronen und verhindern somit die Reaktion mit der Cholesterinoxidase und –esterase. Die Messung der Triglyceride erfolgt nach hydrolytischer Spaltung (Thomas 2012). Die Bestimmung der pankreatischen Amylase erfolgt durch Hinzugabe eines monoklonalen Antikörpers, der das Speichel-Isoenzym der α -Amylase hemmt. Somit wird spezifisch das Pankreas-Isoenzym gemessen (Gressner und Arndt 2017).

2.2.2 Antikörper-basierte photometrische Assays

2.2.2.1 Enzymatischer Immunionhibitionstest

Bei dieser Methode erfolgt zunächst eine Hemmung mittels substratspezifischer Antikörper und nachfolgend die Messung mittels Photometer. Zur Messung der CK-MB wird ein CK-M spezifisch inhibierender Antikörper zum Serum hinzugefügt, der die M-Untereinheit blockiert (Würzburg et al. 1976). Würzburg et al. (1976) gehen davon aus, dass die noch aktive CK-B Isoform die Aktivität der CK-MB darstellt, da die CK-BB nicht im Serum, sondern nur im Liquor vorkommt. Nach der Inhibition erfolgt die Analyse analog zur Analyse der CK (siehe Kapitel 2.2.1.1), sodass die CK-MB-Aktivität über den NADPH-basierten Absorptionsanstieg quantifiziert wird (Hørder et al. 1990).

2.2.2.2 Immunturbidimetrie

Die Immunturbidimetrie arbeitet mit Antigen-Antikörper Komplexen (Gressner und Arndt 2017). Wird ein lösliches Antigen in geeigneten Verhältnissen mit dem entsprechenden Antikörper gemischt, bildet sich ein nicht-löslicher Immunkomplex (Blirup-Jensen 2001). Die Trübung der Lösung kann anschließend photometrisch bestimmt werden (Gressner und Arndt 2017). In dieser Arbeit erfolgt die Messung von CYS C mithilfe dieser Methode. Die gewonnene Blutprobe wird zunächst mit Immunpartikeln versetzt, es kommt zur Agglutination mit dem CYS C und der Entstehung von Immunkomplexen. Die Konzentration kann nun mittels Absorptionsmessung bestimmt werden (Thomas 2012).

2.2.3 Chemilumineszenzbasierte Assays

Chemilumineszenz beschreibt die Erzeugung von Licht als Folge einer chemischen Reaktion (Albrecht et al. 1990). In der vorliegenden Arbeit wurden ein Chemilumineszenz-Immunoassay und ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay zur Bestimmung von Myoglobin, hs-TNI und NT-pro-BNP verwendet.

2.2.3.1 Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA)

Grundlage der Methode bietet ein Luminophor markierter Antikörper, der einen Antigen-Antikörper Komplex mit dem zu messenden Substrat ausbildet. Das Luminophor kann nun durch seinen Reaktionspartner zur Chemilumineszenz gebracht werden und daran die Substratkonzentration abgeschätzt werden (Albrecht et al. 1990; Renz 2009). Für die Analyse von hs-TNI erfolgt die Hinzugabe von monoklonalen Anti-cTNI Antikörpern. Auch hier ist die Lichterzeugung proportional zur Substratkonzentration (Lippi et al. 2017).

2.2.3.2 Elektrochemilumineszenz- Immunoassay (ECLIA)

Die Messung von NT-pro-BNP erfolgt über einen Sandwich-Immunoassay mit biotinylierten und Rutheniumkomplex-konjugierten Antikörpern. Nach Überführung in eine magnetische Messzelle erfolgt durch Anlegen einer elektrischen Spannung die Chemilumineszenzemission. Durch diese werden nun die Rutheniumkomplexe aktiviert und in einen labilen Zustand überführt. Durch die Abgabe eines Photons erfolgt die Rückkehr in den Ursprungszustand, wobei die Intensität der Chemilumineszenz proportional zur Konzentration des NT-pro-BNP in der Blutprobe ist (Renz 2009; Gressner und Arndt 2017).

2.3 Normwerte der Laborparameter

Die nachfolgenden Referenzwerte wurden den Normwerttabellen des Institutes für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) (Stand 09/2019) entnommen. Blood urea nitrogen (BUN) stellt eine berechnete Größe dar, die aus der Harnstoffkonzentration * 0.46 berechnet wurde.

Tabelle 23: Normwertbereiche der Laborparameter (W: weiblich, M: männlich)

Analysat	Material	Altersgrenzen und Referenzbereiche	
ALB	Lithium- Heparin Plasma	20-59 Jahre = 35-53 g/l, 60-69 Jahre = 33-48 g/l, 70-79 Jahre = 33-47 g/l, 80-89 Jahre = 31-45 g/l	
ALT	Lithium- Heparin Plasma	W > 18 Jahre < 35 U/l	M > 18 Jahre < 50 U/l
Amyl	Lithium- Heparin Plasma	> 19 Jahre = 13- 53 U/l	
AP	Lithium- Heparin Plasma	W > 18 Jahre = 55- 105 U/l	M > 18 Jahre = 40-130 U/l
AST	Lithium- Heparin Plasma	W > 18 Jahre < 35 U/l	M > 18 Jahre < 50 U/l
Cholesterin	Lithium- Heparin Plasma	Alle Altersstufen < 190 mg/dl	

CK	Lithium- Heparin Plasma	W alle Altersstufen < 145 U/l	M alle Altersstufen < 171 U/l
CK-MB	Lithium- Heparin Plasma	Alle Altersstufen < 24 U/l	
CYS C	Lithium- Heparin Plasma	> 18 Jahre = 0.62- 1.11 mg/l	
Analysat	Material	Altersgrenzen und Referenzbereiche	
GGT	Lithium- Heparin Plasma	W > 20 Jahre < 40 U/l	M > 20 Jahre < 60 U/l
GFR	Errechnet nach MDRD	Alle Altersstufen > 90 ml/min/1.73m ²	
DBili	Lithium- Heparin Plasma	Alle Altersstufen < 0.2 mg/dl	
Harnstoff	Lithium- Heparin Plasma	W 19- 49 Jahre = 15-40 mg/dl	M 19- 49 Jahre = 15- 44 mg/dl
		W > 50 Jahre = 21- 43 mg/dl	M > 50 Jahre = 18- 55 mg/dl
HDL	Lithium- Heparin Plasma	W alle Altersstufen > 40 mg/dl	M alle Altersstufen > 50 mg/dl
Hs-TNI	Kalium- EDTA Plasma	Alle Altersstufen <15,8 ng/l	
Kreatinin	Plasma	W > 15 Jahre = 0.51- 0.95 mg/dl	M > 15 Jahre = 0.61- 1.17 mg/dl
LDH	Lithium- Heparin Plasma	W > 18 Jahre < 247 U/l	M > 18 Jahre < 248 U/l
LDL	Lithium- Heparin Plasma	Alle Altersstufen < 115 mg/dl	
Lipase	Lithium- Heparin Plasma	> 18 Jahre = 13-60 U/l	
Myoglobin	Lithium- Heparin Plasma	W alle Altersstufen= 8,5- 58 µg/l	M alle Alterstufen = 9,6- 67 µg/l
NT-Pro-BNP	Kalium- EDTA Plasma	W 19-44 Jahre < 130 pg/ml	M 19- 44 Jahre < 85,8 pg/ml
		W 45- 54 Jahre < 249 pg/ml	M 45- 54 Jahre < 121 pg/ml
		W 55- 64 Jahre < 287 pg/ml	M 55- 64 Jahre < 210 pg/ml
		W 65-74 Jahre < 301 pg/ml	M 65- 74 Jahre < 376 pg/ml
		W > 75 Jahre < 738 pg/ml	M > 75 Jahre < 486 pg/ml
PCHE	Lithium- Heparin Plasma	W alle Altersstufen = 3930- 10800 U/l	M alle Altersstufen = 4620- 11500 U/l
TBili	Lithium- Heparin Plasma	> 18 Jahre = 1.2 mg/dl	
TP	Lithium- Heparin Plasma	> 19 Jahre = 66- 83 g/l	
Triglyceride	Lithium- Heparin Plasma	Alle Altersstufen < 150 mg/dl	

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Die deskriptive Statistik des Patientenkollektivs wurde mithilfe von Excel (Version 14.0.6023.1000) und dem Programm IBM Statistics SPSS (Version 20) berechnet. Dazu erfolgte die Testung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk Test. Da die Parameter nicht-normalverteilt waren, wurden die Gruppenwertunterschiede der metrischen Daten mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Gruppenunterschiede der dichotomen Merkmale, wurden mittels des Fisher-exakt Tests bestimmt. Zur Beschreibung der einzelnen Parameter in den verschiedenen betrachteten Gruppen wurden Median, Interquartilbereich und prozentuale Anteile verwendet.

2.4.2 Schließende Statistik der klinisch-biochemischen Laborparameter

Die statistische Auswertung der Laborparameter erfolgte ebenfalls mit dem Programm IBM Statistics SPSS (Version 20). Einerseits wurden die für jeden Patienten initial (bei Aufnahme) bestimmten Parameter verglichen, wobei die Verteilung im Gesamtkollektiv wiederum mittels Shapiro-Wilk Normalitätstest überprüft wurde. Die Gruppenvergleiche der erstgemessenen Parameter erfolgten bei nicht vorhandener Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test und werden mittels Median und Interquartilbereich dargestellt. Die Analysen erfolgten zwischen:

- a) COVID-19 positiven vs. negativen Patienten
- b) nur COVID-19 positive Patienten: Patienten auf Intensivstation vs. Patienten auf Normalstation
- c) nur COVID-19 positive Patienten: verstorbene Patienten vs. überlebende Patienten

Eine Analyse der erstgemessenen vs. der letzten Laborparameter erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Zur Analyse des Schweregrades nach NIH oder WHO wurde eine einfaktorielle ANOVA mit post-hoc Bonferroni Analyse durchgeführt. Die Definition der p-Werte in Abbildungen erfolgte nachfolgend: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

2.4.3 Receiver-operating-characteristics (ROC)

ROC-Analysen erfolgten zur Diskriminierung von COVID-19 positiven vs. negativen Patienten, sowie leicht vs. schwer Betroffene und Patienten mit gutem vs. schlechtem Outcome. Anhand der Berechnung von Cut-off Werten werden wahrscheinliche Grenzwerte der jeweiligen Parameter dargestellt, ab denen man einen Patienten einer der beiden Klassen zuordnen kann. Anhand dieser Methodik erfolgt ebenso die Einordnung der Sinnhaftigkeit der Laborparameter als Biomarker.

3 Ergebnisse

Nachfolgend soll zunächst das Patientenkollektiv, danach die Ergebnisse der Laborparameter vorgestellt werden. Die Datenerhebung des Patientenkollektivs erfolgte in Zusammenarbeit mit Sarah Greib im Rahmen der Doktorarbeit „Biomarker der COVID-19 Erkrankung: Zytokinspiegel und deren prognostische Bedeutung“.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Charakteristika COVID-19 positiver und negativer Patienten

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 46 Patienten - 24 davon wurden mittels RT-PCR aus nasopharyngealen Sekret und Sputum (95.83%) positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Die restlichen 22 Patienten mit negativem Abstrich auf SARS-CoV-2 wurden als Kontrollgruppe gewertet. Das Durchschnittsalter der SARS-CoV-2 positiven Patienten betrug im Median 65.50 Jahre (IQR 55.00- 74.50) und unterschied sich damit nicht signifikant von dem Durchschnittsalter der Kontrollgruppe (Median 70.00, IQR 57.75- 80.25) (**Abbildung 2a**).

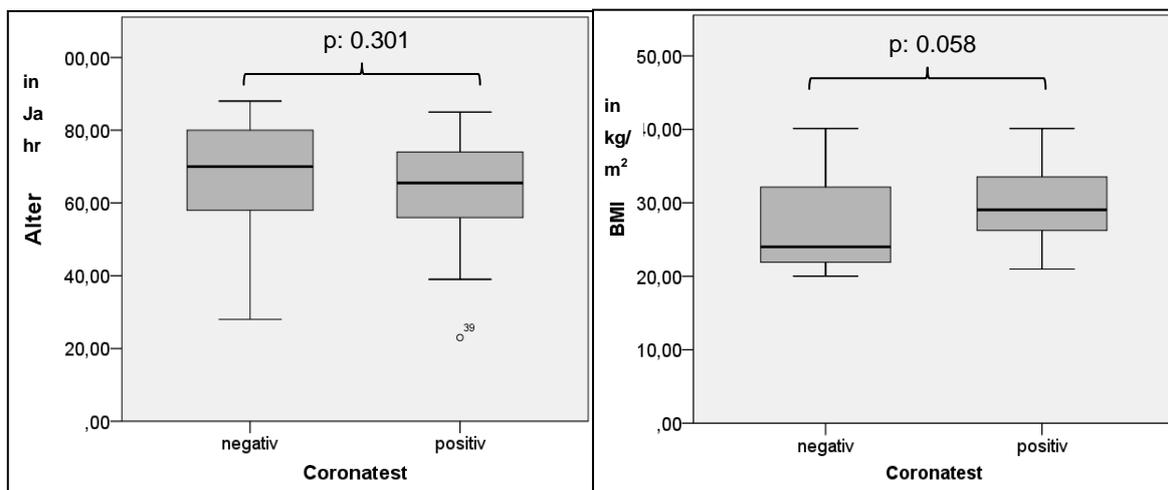


Abbildung 2a): Alter in Jahren der COVID-19 negativen ($n=22$) und positiven Patienten ($n=24$), **b)** BMI in kg/m^2 der COVID-19 negativen ($n=22$) und positiven Patienten ($n=24$) (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung (p -Wert: 0.116). Die Geschlechterverteilung in der SARS-CoV-2 positiven Gruppe war mit 19 männlichen und fünf weiblichen Probanden unterschiedlich im Vergleich zu der Kontrollgruppe, wo das Verhältnis zwischen den Geschlechtern mit 12 männlichen und 10 weiblichen Patienten fast ausgeglichen war (**Abbildung 3**).

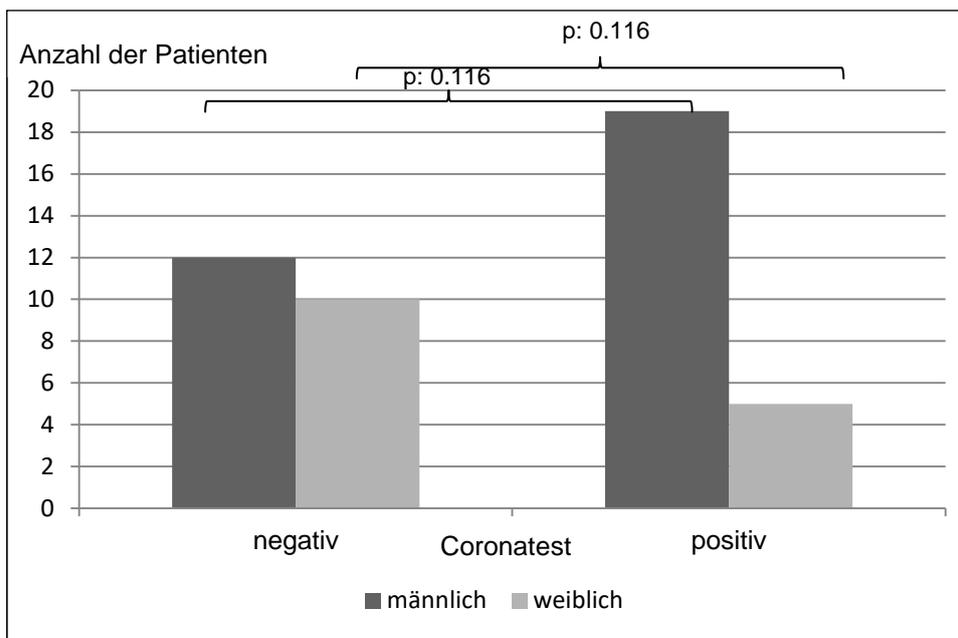


Abbildung 3: Geschlecht des Patientenkollektivs (männliche negative Patienten n= 12, weibliche negative Patienten n=10; männliche positive Patienten n= 19, weibliche positive Patienten n= 5; Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test)

Daten wie Größe, Gewicht und BMI unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, allerdings war die Studiengruppe mit 92.50 kg (IQR 77.25- 106.00) und einem BMI von 29.03 kg/m² (IQR 26.20- 33.61) etwas schwerer im Vergleich zur Kontrollgruppe (**Abbildung 2b, Tabelle 24**).

Tabelle 24: Patientencharakteristika COVID-19 positiver und negativer Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test und Fischer-exakt Test, IQR: Interquartilbereich, BMI: Body-Maß-Index)

Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		p- Wert
	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	
Alter (in Jahren)	70.00	57.75- 80.25	65.50	55.00- 74.50	0.301
Geschlecht	12m/ 10w		19m/ 5w		0.116
Größe (in cm)	169.50	163.25- 183.00	174.50	161.75- 180.00	0.899
Gewicht (in kg)	77.50	60.50- 95.37	92.50	77.25- 106.00	0.083
BMI (in kg/m2)	24.00	21.68- 32.76	29.03	26.20- 33.61	0.058

3.1.2 Vitalparameter bei Aufnahme COVID-19 positiver und negativer Patienten

Die Vitalparameter, Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Temperatur bei Aufnahme unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 25).

Tabelle 25: Vitalparameter bei Aufnahme (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test; Hf: Herzfrequenz, SpO₂: Sauerstoffsättigung, RL: Raumluft, AF: Atemfrequenz, IQR: Interquartilbereich)

Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		p-Werte
	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	
HF (in bpm)	90.00	75.00- 100.00	82.00	75.75- 95.50	0.422
Systole (in mm Hg)	140.00	127.50- 159.00	134.50	126.50- 161.25	0.780
Diastole (in mm Hg)	76.00	67.50- 94.50	75.50	62.00- 85.75	0.535
SpO₂ (in %) unter	95.00	91.50- 97.50	94.00	88.00- 97.00	0.400
- RL	50% (11)		58.33% (14)		0.358
- O₂-Bedarf	50% (11)		29.17% (7)		0.358
AF (/min)	19.00	16.00- 26.00	20.00	16.00- 28.00	0.548
Temperatur (in °C)	37.15	36.67- 37.85	37.10	36.47- 37.85	0.869

3.1.3 Symptome/ Untersuchungsbefunde bei Aufnahme COVID-19 positiver und negativer Patienten

Nachfolgend sollen die Symptome und Untersuchungsbefunde bei Aufnahme näher vorgestellt werden. In der Auskultation der Lunge fanden sich bei 36.4% und 38.8% der COVID-19 negativen und positiven Patienten unauffällige Auskultationsbefunde. Dabei zeigten 59.1% der negativen und 44.4% der positiven Patienten auskultatorische Rasselgeräusche. Bei insgesamt 17.5% der Patienten waren verminderte Atemgeräusche auskultierbar (Anhang Tabelle 38). Zu den analysierten Symptomen gehörten in unserer Studie Fieber, Husten, Dyspnoe und Myalgien aber auch abdominelle Beschwerden (Übelkeit/ Erbrechen und Diarrhoe), sowie unspezifische Symptome wie Cephalgien, Tachykardien oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ-Verschlechterung). Die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in den obengenannten Symptomen, wobei Fieber und Dyspnoe etwas häufiger in der COVID-19 negativen Gruppe vorkamen (63.6%). Signifikante Unterschiede zwischen den

Gruppen traten in den Symptomen Diarrhoe und Ödemen auf, da 22.7% der COVID-19 positiven Gruppe Diarrhoen und 22.7% der COVID-19 negativen Gruppe Ödeme aufwiesen (p-Wert: 0.048) (**Abbildung 4**).

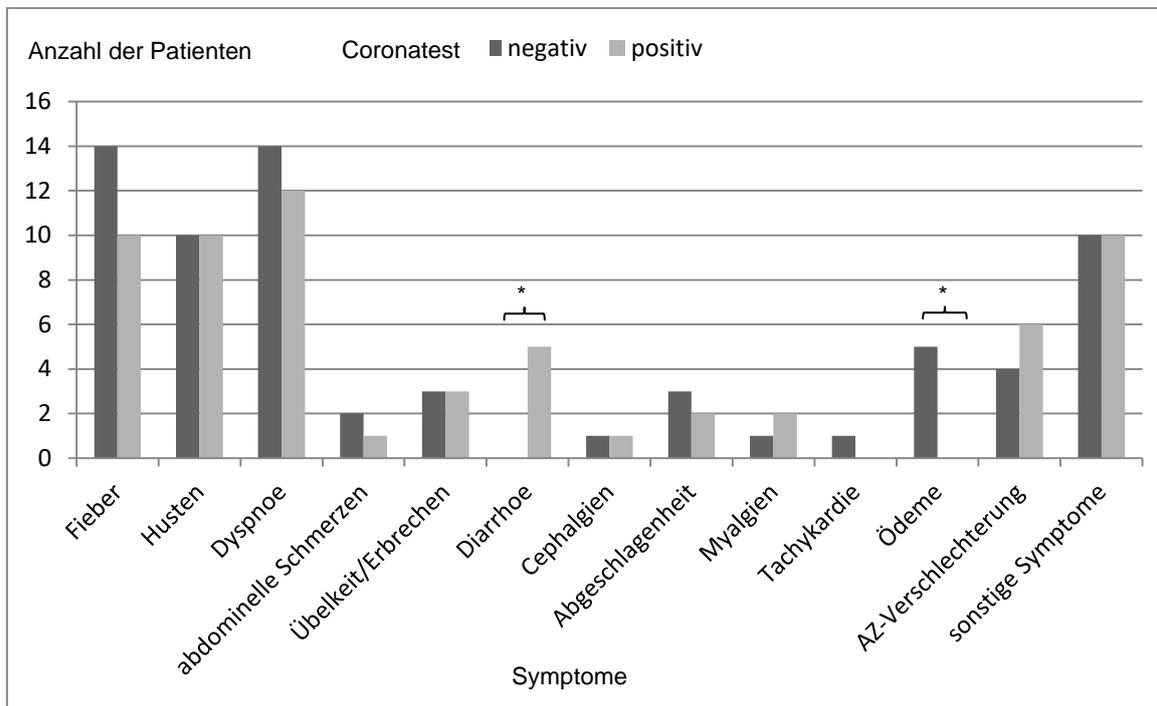


Abbildung 4: Symptome bei Aufnahme der COVID-19 negativen und positiven Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test, Patienten insgesamt COVID-19 negativ n= 22, COVID-19 positiv n=24)

3.1.4 Vorerkrankungen und Medikation COVID-19 positiver und negativer Patienten

Eine differenzierte Betrachtung der Vorerkrankungen sowie Vormedikation ist besonders im Hinblick auf die Interpretation der Laborparameter relevant. Die Vorerkrankungen aller Patienten wurden mit besonderem Augenmerk auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen erfasst, da diese in bisheriger Literatur als Risikofaktoren für eine schwere COVID-19 Erkrankung gezeigt werden konnten (RKI 2021). Mehr als die Hälfte der COVID-19 positiven Patienten litt unter einer arteriellen Hypertonie oder Adipositas (65.2 und 50%), ein Drittel wies einen Diabetes mellitus und 17% eine Dyslipoproteinämie auf. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Anhang **Tabelle 38**). Die Patienten der COVID-19 negativen Gruppe wiesen mehr kardiale Vorerkrankungen, wie KHK oder eine andere chronische Herzerkrankung, sowie pulmonale Vorerkrankungen, wie Asthma oder COPD, auf. Vorerkrankte mit COPD waren vermehrt in der COVID-19 negativen Gruppe anzutreffen (p-Wert: 0.049) (**Abbildung 5**).

In der Vormedikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Einnahme von Antidiabetika oder Antihypertensiva. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden in der Einnahme von Diuretika, die in der Gruppe der COVID-19 Negativen zu 50% und der COVID-19 Positiven nur zu 19.04% eingenommen wurden (p-Wert: 0.025). Ebenso nahmen 25% der COVID-19 negativen Patienten Corticosteroide ein (p-Wert: 0.021). In der Medikation der Antikonvulsiva unterschieden sich die Gruppen ebenso signifikant (p-Wert: 0.048) (**Abbildung 6**, Anhang **Tabelle 38**).

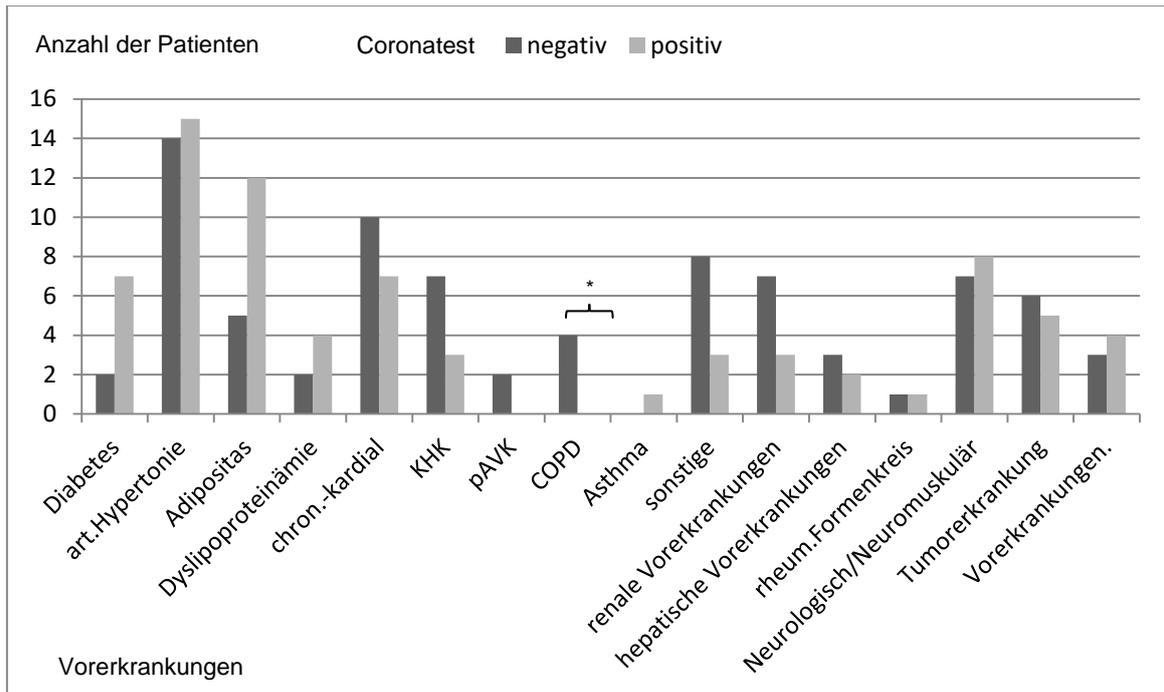


Abbildung 5: Vorerkrankungen der COVID-19 negativen und positiven Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test, Patienten insgesamt COVID-19 negativ n= 22, COVID-19 positiv n=24)

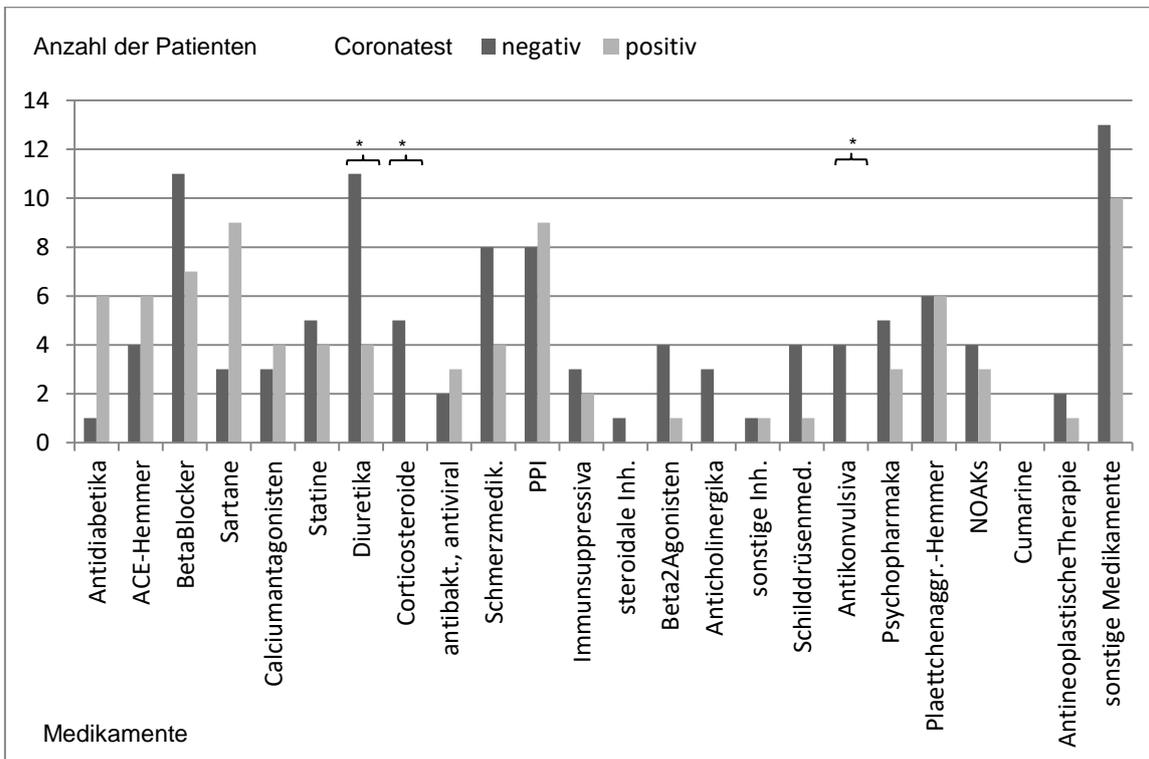


Abbildung 6: Vormedikation bei Aufnahme der COVID-19 negativen und positiven Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test, Patienten insgesamt COVID-19 negativ n= 22, COVID-19 positiv n=24; Inh.: Inhalativa, PPI: Protonenpumpeninhibitoren, NOAK: neue orale Antikoagulantien)

3.1.5 Radiologische Befunde COVID-19 positiver und negativer Patienten

Im CT zeigten bei Aufnahme 95.83% der COVID-19 Positiven Milchglasinfiltrate, während ein Patient zwar keinen Hinweis auf eine Viruspneumonie im CT, allerdings Auffälligkeiten im Röntgenbild zeigte (**Tabelle 26**). Bei ca. der Hälfte der COVID-19 negativen Patienten fanden sich im CT Hinweise auf eine Viruspneumonie mit typischen Milchglasinfiltraten, während ca. die Hälfte der Kontrollgruppe ein unauffälliges CT vorwies.

Tabelle 26: CT Befunde der COVID-19 positiven und negativen Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test)

CT-Befund	COVID-19 negativ (22)	COVID-19 positiv (24)	p-Werte
kein Hinweis auf Viruspneumonie	54.54% (12/22)	4.16% (1/24)	0.00
Hinweis auf Viruspneumonie	45.45% (10/22)	95.83% (23/24)	0.00

3.1.6 Komplikationen im Krankenhausaufenthalt COVID-19 positiver und negativer Patienten

Im Verlauf mussten 54.54% der COVID-19 negativen Patienten auf Intensivstation verlegt werden und im Verlauf ca. die Hälfte davon invasiv beatmet werden. Bei den

COVID-19 Positiven mussten 75% auf Intensivstation behandelt, davon im Verlauf 45.83% invasiv beatmet werden (p-Wert: 0.129). Die Beatmungsdauer der COVID-19 positiven Gruppe zeigte sich signifikant länger (27.00 Tage, IQR 19.00- 32.00) (p-Wert: 0.001). In dieser Gruppe verstarben mehr Patienten als in der COVID-19 Negativen, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (p-Wert: 0.098) (**Tabelle 24**).

Tabelle 27: Verlauf im Krankenhaus (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test und Fisher-exakt Test; IQR: Interquartilbereich, BMI: Body-Maß-Index)

Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		p- Wert
	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	
Aufent- haltsdauer (in Tagen)	14.50	8.75- 24.25	25.50	17.50- 39.00	0.006
Intensivsta- tion	54.54% (12)		75.00% (18)		0.217
Invasiv be- atmet	22.73% (5)		45.83% (11)		0.129
Beatmungs- dauer (in Tagen)	4.00	2.50- 8.00	27.00	19.00- 32.00	0.002
verstorben	4.55% (1)		20.83% (5)		0.190

Die häufigsten Komplikationen im Krankenhaus waren mit 87.77 und 73% respiratorische Komplikationen, Organdysfunktionen und Infektionen/Sepsis. 52.2% der COVID-19 positiven Patienten besaßen ebenso Elektrolytentgleisungen. Alle Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (**Abbildung 7**). Eine differenzierte Betrachtung der Komplikationen und Therapien dieser ist besonders im Hinblick auf die Interpretation der Verläufe der Laborparameter wichtig.

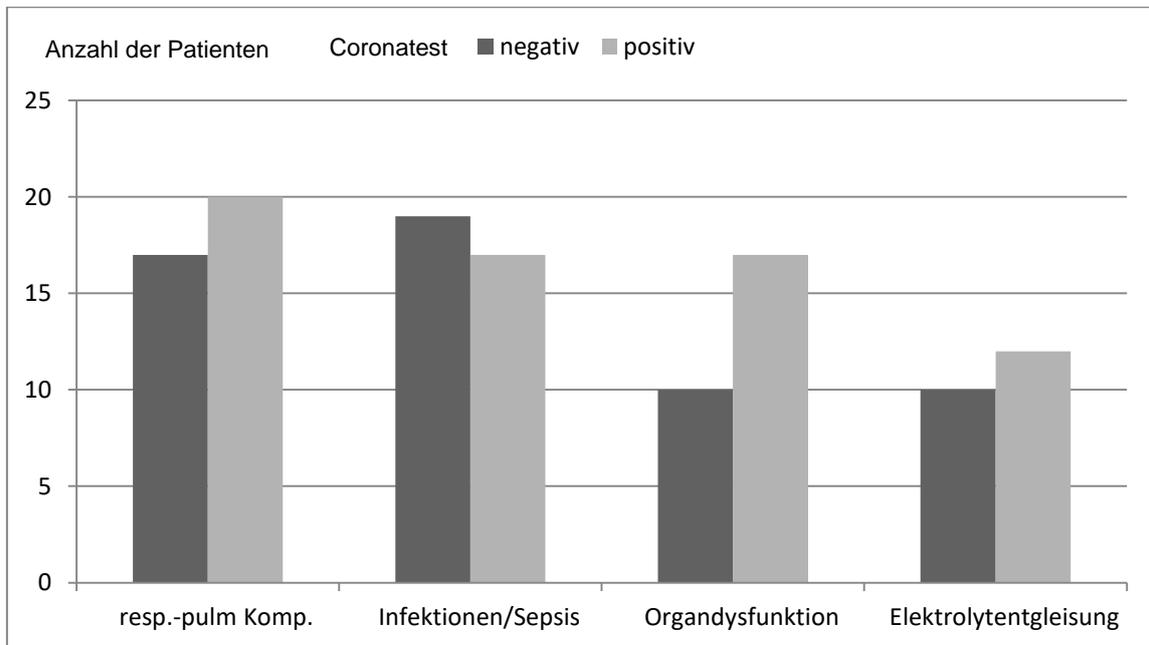


Abbildung 7: Komplikationen während der stationären Behandlung der COVID-19 negativen ($n=22$) und positiven Patienten ($n=24$) (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test; resp.-pulm Komp.: respiratorische-pulmonale Komplikationen)

3.1.7 Behandlungsstrategien COVID-19 positiver und negativer Patienten

Als Behandlung erhielten die meisten der COVID-19 negativen und positiven Patienten (86%) eine antibiotische Therapie. Sauerstoffzufuhr benötigten nicht-invasiv 15 (65%) der COVID-19 positiven Patienten, eine invasive Beatmung benötigten dabei 11 Patienten (45%). Signifikante Unterschiede in der Behandlung traten in der Bauchlagerung und Katecholaminzufuhr in der COVID-19 positiven Gruppe auf (p -Wert: 0.000; p -Wert: 0.016). Dialysepflichtig wurden 7 (33%) der COVID-19 Positiven sowie ein Patient benötigte eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (**Abbildung 8**). Außerdem wurden fünf der SARS-CoV-2 positiven Patienten im Rahmen einer klinischen Studie mit dem Januskinase-Inhibitor Ruxolitinib behandelt.

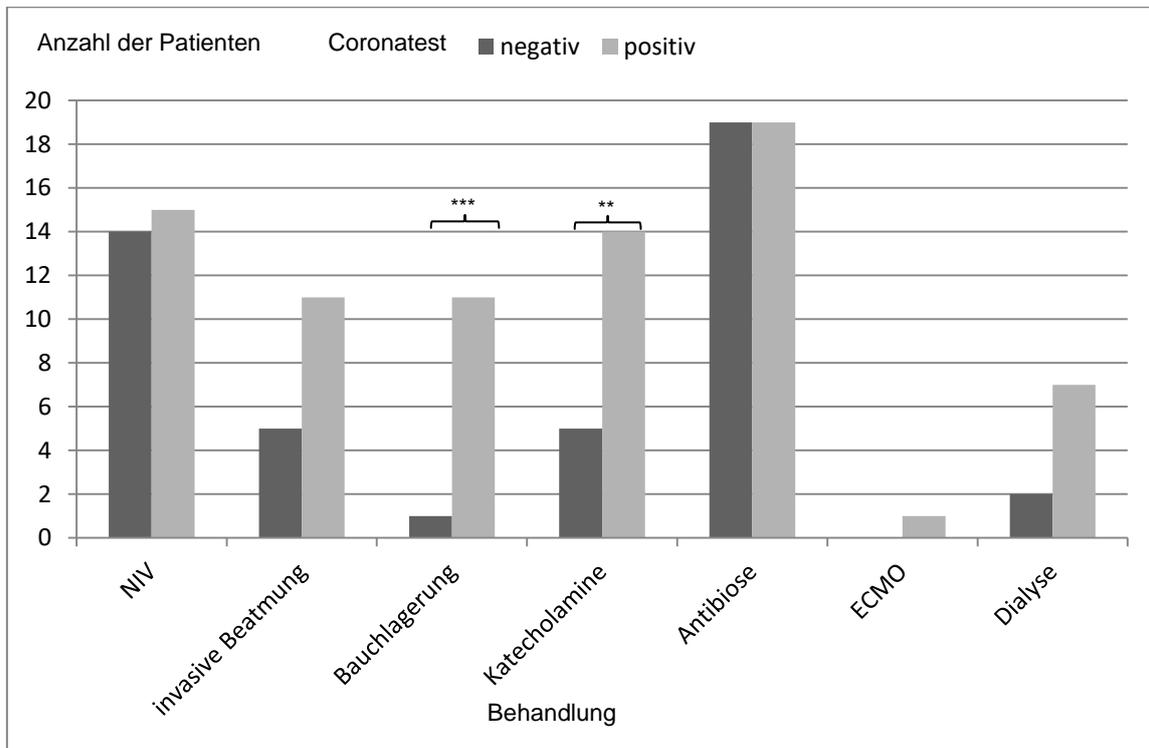


Abbildung 8: Behandlungsstrategien der COVID-19 negativen (n=22) und positiven Patienten (n=24) (Vergleiche erfolgten mittels Fisher-exakt Test, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, NIV: not invasive ventilation)

3.1.8 Charakteristika COVID-19 positiver Patienten auf Intensivstation vs. Normalstation

Betrachtet man isoliert die Gruppe der COVID-19 positiven Patienten erkennt man keinen signifikanten Unterschied im Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI zwischen den Patienten auf Intensivstation vs. Patienten auf Normalstation. COVID-19 Patienten auf Intensivstation wiesen signifikant längere Krankenhausaufenthalte auf als COVID-19 Patienten auf Normalstation (29.00 Tage, IQR 21.00- 42.50, p-Wert: 0.011). Bei Aufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Vitalparametern zwischen den Gruppen (Anhang **Tabelle 37**).

3.2 klinisch-biochemische Laborparameter bei Aufnahme ins Krankenhaus

Im Folgenden wurden die bei Aufnahme gemessenen Laborparameter der Patienten untersucht. Die Ergebnisse werden nun nachfolgend dargestellt.

3.2.1 Laborparameter COVID-19 positiver und negativer Patienten

Betrachtet wurden nun die Unterschiede der Laborparameter in den Gruppen COVID-19 positiv vs. negativ. Zur Übersichtlichkeit werden hier nur die signifikanten Laborparameter dargestellt (**Tabelle 28, Abbildung 9**).

Tabelle 28: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven und negativen Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test; Anzahl in %: Anzahl der Patienten, die über/ unter den Normwerten liegen; IQR: Interquartilbereich)

erster Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		p- Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
ALT w>35, m>50 U/L	18.18 % (4/22)		37.50% (9/24)		
Median U/L	14.00	11.00- 34.00	44.50	26.00- 55.50	0.004
Amyl 13-53 U/L	18.18% (4/22)		30.43% (7/23)		
Median U/L	20.50	14.25- 32.50	34.00	21.00- 57.00	0.027
AST w>35, m>50 U/L	22.73% (5/22)		50.00% (12/24)		
Median U/L	27.00	19.00- 52.25	47.00	34.00- 73.50	0.007
CK w>145, m>171 U/L	13,63% (3/22)		45,83% (11/24)		
Median U/L	52.50	40.75- 80.75	124.00	75.00- 602.00	0.001
HDL w <50, m <40 mg/dl	59.09% (13/22)		90.47% (19/21)		
Median mg/dl	40.50	29.00- 49.00	28.00	23.50- 36.00	0.006
LDH w>247, m>248 U/L	72.73% (16/22)		83.33% (20/24)		
Median U/L	297.50	244.00- 373.75	413.00	339.00- 413.00	0.016
LIP w/m >60 U/L	9.09% (2/22)		20,83% (5/24)		
Median U/L	18.50	10.50- 32.00	33.00	21.50- 52.50	0.045

COVID-19 Positive wiesen höhere Werte in den Laborparametern ALT, Amyl, AST, CK, LDH und LIP auf als COVID-19 negative Patienten. Die Anzahl der positiven Patienten, die über den Normwerten der Laborparameter lagen, waren deutlich erhöht. Weiterhin zeigten sich die Mediane der meisten Laborparameter signifikant höher in der COVID-19 positiven Gruppe. Andersherum verhielt es sich bei HDL, wo 90.47 % der COVID-19 positiven Patienten Werte unter den Normwerten aufwiesen und die Mediane deutlich niedriger ausfielen als bei COVID-19 negativen Patienten (**Tabelle 28, Abbildung 9**).

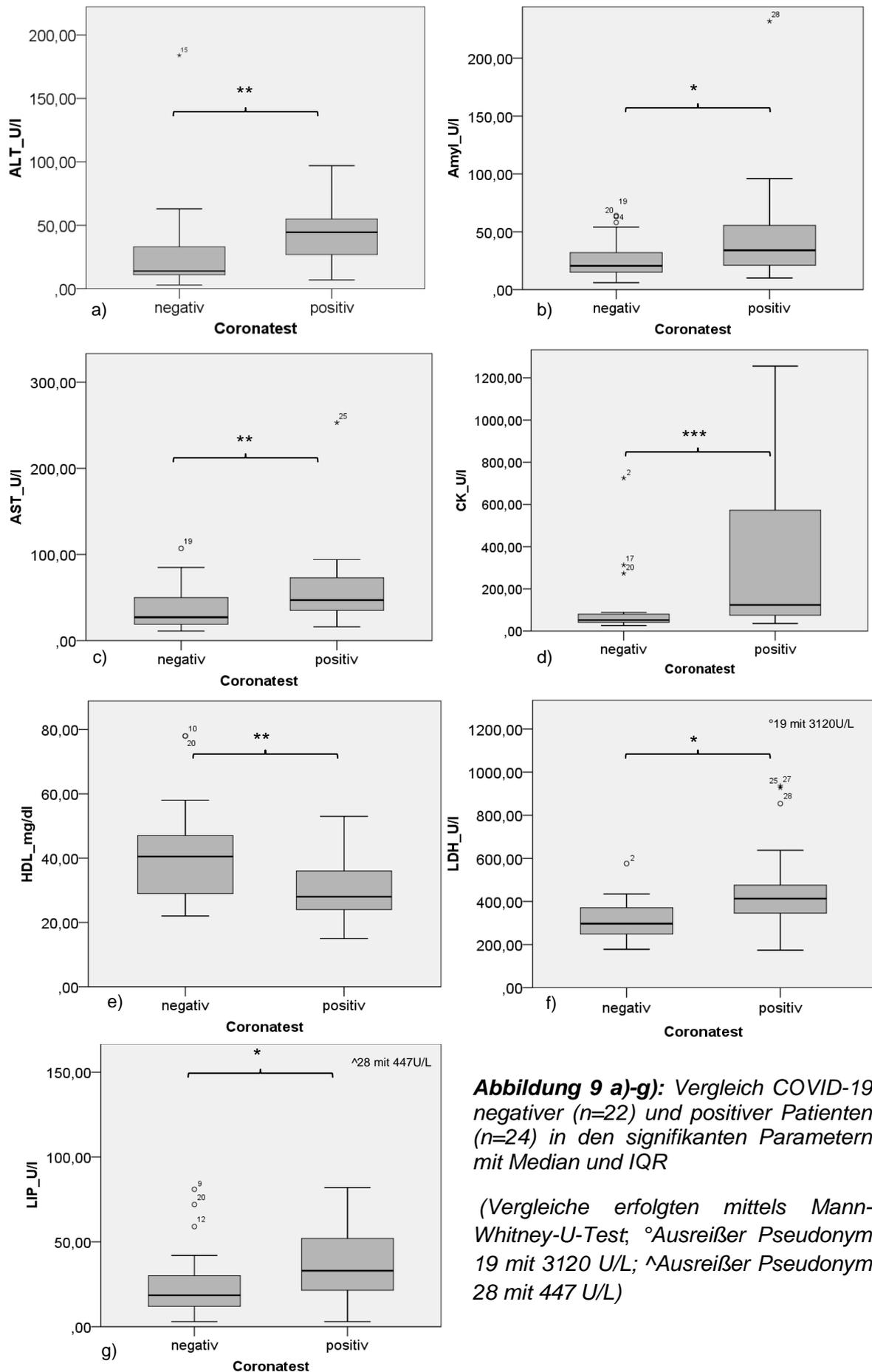


Abbildung 9 a)-g): Vergleich COVID-19 negativer (n=22) und positiver Patienten (n=24) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR

(Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test; °Ausreißer Pseudonym 19 mit 3120 U/L; ^Ausreißer Pseudonym 28 mit 447 U/L)

3.2.2 Laborparameter COVID-19 positiver Patienten auf Intensiv- und Normalstation

Tabelle 29: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Patienten auf Intensiv- und Normalstation (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test; Harnstoff* m<49J >44 mg/dl; m>50J >55 mg/dl; 49J >40 mg/dl; w>50J >43 mg/dl; NT-Pro-BNP° 19-44J m >85,8 ; w >130 pg/ml; 45-54J m >121; w >249 pg/ml; 55-64J m >210 ; w >287 pg/ml; 65-74J m >376 ; w >301 pg/ml; >75J m >486 ; w >738 pg/ml, BUN: blood urea nitrogen; IQR: Interquartilbereich, Anzahl in %: Anzahl der Patienten, die über/ unter den Normwerten liegen)

erster Parameter	COVID-19 Intensivstation (18)		COVID-19 Normalstation (6)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
AST w>35, m>50 U/L	55.55% (10/18)		33.33% (2/6)		
Median U/L	52.00	43.50- 75.75	29.50	22.00- 39.50	0.002
Harnstoff (siehe Legende)	38.88% (7/18)		0.00% (0/6)		
Median mg/dl	46.50	31.75- 72.50	24.50	23.00- 28.50	0.012
BUN w/m > 20mg/dl	55.55% (10/18)		0.00% (0/6)		
Median mg/dl	21.39	14.60- 33.35	11.27	10.58- 13.11	0.012
hs-TNI >15,8 ng/l	44.44% (8/18)		0.00% (0/6)		
Median ng/l	14.60	8.30- 38.67	5.60	5.60- 14.65	0.043
NT-pro-BNP (siehe Legende)	66.66% (12/18)		0.00% (0/6)		
Median pg/ml	352.00	308.25- 990.50	87.50	11.75- 196.50	0.001

Die signifikanten Parameter der COVID-19 positiven Patienten, die auf Intensivstation vs. Normalstation waren, sollen im Folgenden vorgestellt werden. Alle nicht signifikanten Parameter sind im Anhang aufgeführt.

In **Tabelle 29** erkennt man, dass die Werte bei Patienten auf Intensivstation in den Laborparametern AST, Harnstoff, der berechneten Größe BUN, hs-TNI und NT-Pro-BNP deutlich häufiger über den Normwerten lagen, als bei Patienten auf Normalstation. Da-

bei waren zusätzlich die Mediane der Patienten auf Intensivstation in jedem Fall höher als die der Patienten auf Normalstation (**Abbildung 10**).

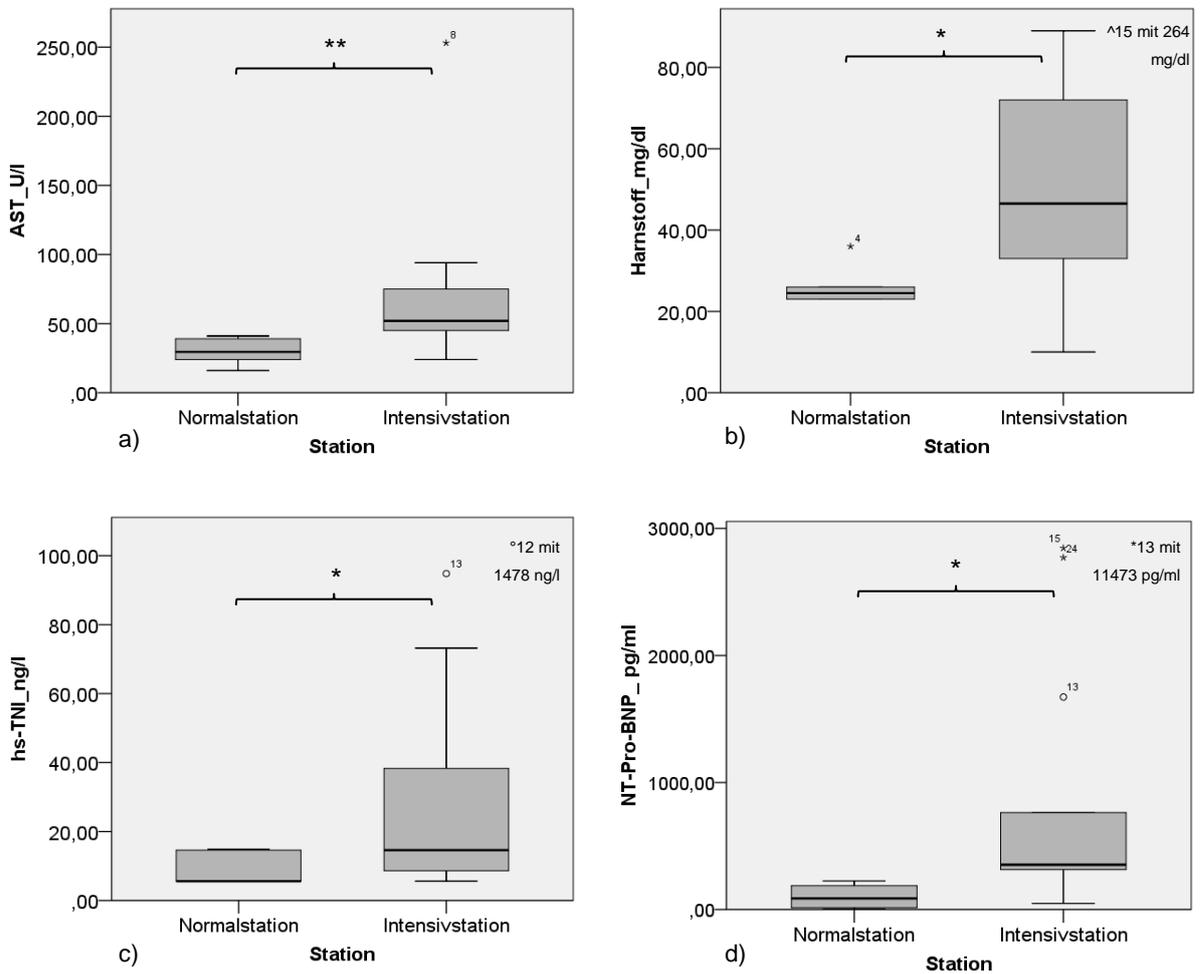


Abbildung 10 a)-d): Vergleich COVID-19 positiver Patienten auf Normal- (n= 6) und Intensivstation (n= 18) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR

(Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test, ^Ausreißer Pseudonym 15 mit 264 mg/dl; °Ausreißer Pseudonym 12 mit 1478 ng/l; *Ausreißer Pseudonym 13 mit 11473

3.2.3 Laborparameter verstorbener und überlebender COVID-19 positiver Patienten

Nachfolgenden werden nur die signifikanten Parameter zwischen den Verstorbenen und Überlebenden COVID-19 positiven Patienten dargestellt.

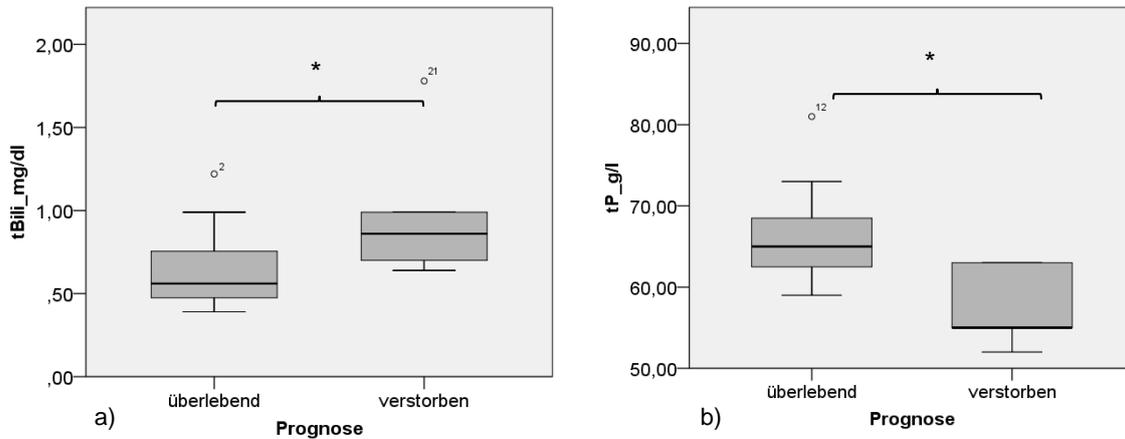


Abbildung 11 a)-b): Vergleich COVID-19 positive Patienten, die überlebten (n=19) und verstarben (n=5) in den signifikanten Parametern mit Median und IQR (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test)

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen und Überleben fand sich in tBili und tP. Dabei traten bei den Verstorbenen signifikant höhere Werte im tBili (0.86 mg/dl IQR 0.67- 1.38) als bei den Überlebenden auf (0.56 mg/dl IQR 0.47- 0.78). Andersherum verhielt es sich mit tP, wo 100% der Verstorbenen einen Wert unter dem Normwert aufwiesen und der Median signifikant geringer war, als bei COVID-19 Überlebenden (**Abbildung 11, Tabelle 30**).

Tabelle 30: Signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Verstorbenen und Überlebenden (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test; Anzahl in %: Anzahl der Patienten, die über/ unter den Normwerten liegen, IQR: Interquartilbereich)

erster Parameter	COVID-19 verstorben (5)		COVID-19 überlebend (19)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
tBili w/m >1,2 mg/dl	20.00% (1/5)		5.26% (1/19)		
Median mg/dl	0.86	0.67- 1.38	0.56	0.47- 0.78	0.043
tP w/m <83 g/l	100.00% (5/5)		78.94% (15/19)		
Median g/l	55.00	53.50- 63.00	65.00	62.00- 69.00	0.011

3.3 ROC Kurven und Cut-off Werte

Zur Vorhersage, wie gut die signifikanten Laborparameter eine COVID-19 Erkrankung, einen Verlauf auf Intensivstation und einen letalen Verlauf vorhersagen können, wurden ROC- Kurven und deren optimale Cut-off Werte berechnet.

Dabei konnte für die Laborparameter ALT, Amyl, AST, CK, LDH und LIP ein Vorhersagewert berechnet werden, der eine COVID-19 Erkrankung anzeigen kann. Für HDL erfolgte die Berechnung mit niedriger Sensitivität und Spezifität (**Tabelle 31**). Die optimalen Cut-off Werte zur Differenzierung von COVID-19 negativen zu positiven Patienten werden in **Tabelle 31** und **Abbildung 12** dargestellt.

Tabelle 31: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage eine COVID-19 Erkrankung (AUC: area under the curve)

Parameter	AUC	Standardfehler	p-Wert	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität
ALT	0.748	0.075	0.004	18.00 U/L	0.875	0.591
Amyl	0.693	0.080	0.027	20.00 U/L	0.783	0.500
AST	0.732	0.078	0.007	31.50 U/L	0.833	0.727
CK	0.798	0.067	0.001	66.00 U/L	0.875	0.682
HDL	0.256	0.075	0.006	29.50 mg/dl	0.429	0.273
LDH	0.708	0.079	0.016	324.00 U/L	0.792	0.591
LIP	0.672	0.081	0.045	20.00 U/L	0.792	0.545

Parameter, die für eine Vorhersage zur Aufnahme auf Intensivstation stehen, werden in **Tabelle 32** und **Abbildung 13** dargestellt. Dabei zeigten sich für AST, Harnstoff, hsTNI und NT-pro-BNP signifikante p-Werte sowie hohe Sensitivität und Spezifität. Abschließend sollen die ROC-Kurven und Cut-off Level zur Vorhersage des Versterbens vorgestellt werden. Für das tBili konnte ein Cut-off Wert von 0.625 mg/dl für das Versterben berechnet werden (**Abbildung 14**), während für tP eine niedrige AUC mit niedriger Sensitivität und Spezifität berechnet wurde (**Tabelle 33**).

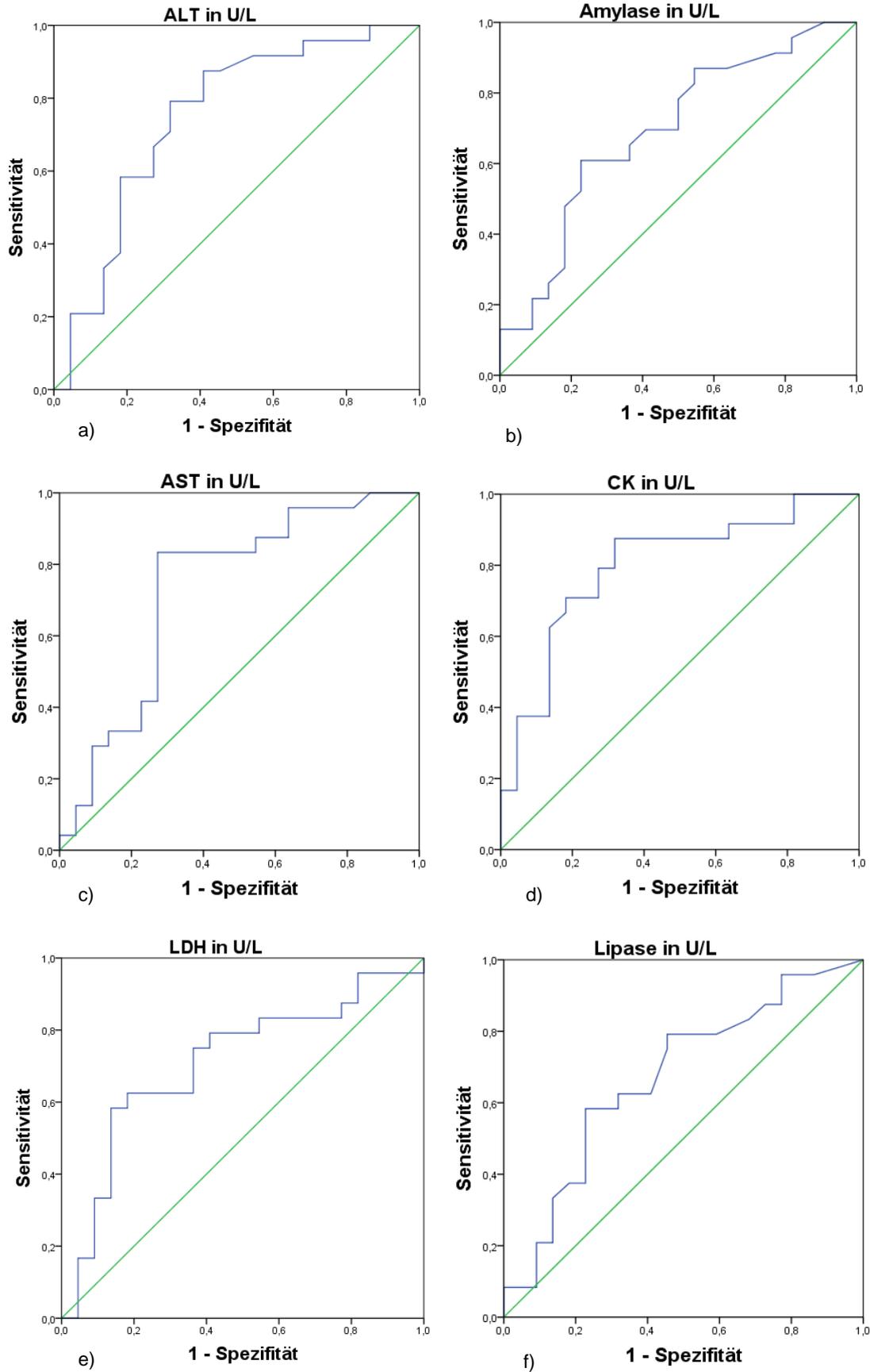


Abbildung 12: a)-f): ROC Kurven der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer COVID-19 Erkrankung (Referenzlinie in linear)

Tabelle 32: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer Aufnahme auf Intensivstation (AUC: area under the curve)

Parameter	AUC	Standardfehler	p-Wert	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität
AST	0.903	0.062	0.004	35.00 U/L	0.889	0.667
Harnstoff	0.838	0.083	0.015	27.00 mg/dl	0.833	0.833
hs-TNI	0.778	0.105	0.046	6.50 ng/l	0.833	0.667
NT-pro-BNP	0.963	0.039	0.001	227.00 pg/ml	0.944	1.00

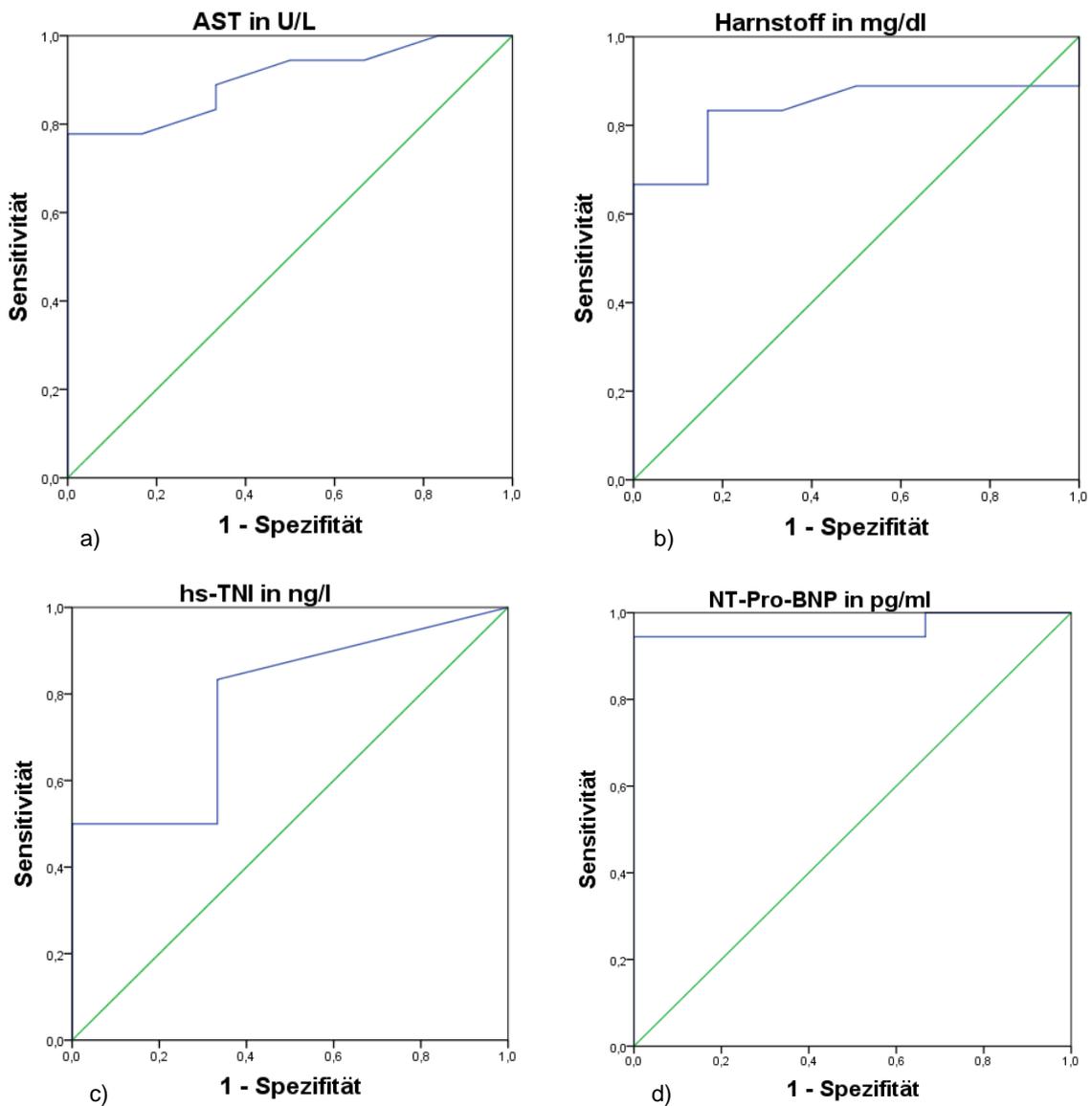


Abbildung 13 a)- d): ROC Kurven der signifikanten Parameter zur Vorhersage einer Aufnahme auf Intensivstation (Referenzlinie in linear)

Tabelle 33: ROC Charakteristika und Cut-off Werte der signifikanten Parameter zur Vorhersage des Versterbens (AUC: area under the curve)

Parameter	AUC	Standardfehler	p-Wert	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität
tBili	0.800	0.096	0.043	0.625 mg/dl	1.00	0.579
tP	0.126	0.084	0.012	62.50 g/l	0.40	0.263

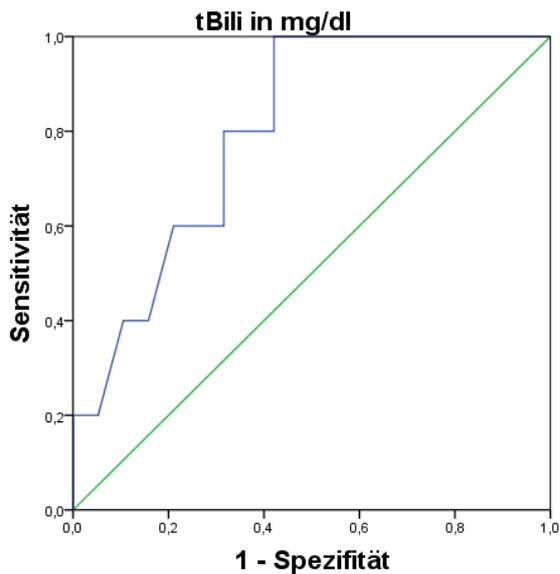


Abbildung 14: ROC Kurve von tBili zur Vorhersage des Versterbens (Referenzlinie in linear)

3.4 Verlauf der Laborparameter (Aufnahme vs. Entlassung)

Betrachtet man den Vergleich zwischen dem ersten gemessenen Parameter bei Aufnahme und dem letzten gemessenen Parameter bei Entlassung, erkennt man in der Gruppe der COVID-19 Positiven einen signifikanten Unterschied zwischen den nachfolgenden Parametern. Diese können einen Verlauf der COVID-19 Erkrankung darstellen. Nicht-signifikante Werte befinden sich im Anhang (**Tabelle 42**). Es ist zu erkennen, dass es vom erstgemessenen Parameter bis zum zuletzt gemessenen Parameter einen signifikanten Anstieg der Laborparametern AP, LDL, LIP und Triglyceride gibt. Andersherum verhält es sich bei ALB, CK, CK-MB, LDH, Myoglobin und tBili (**Abbildung 15**).

Tabelle 34: Vergleich der Mediane der signifikanten erstgemessenen und zuletzt gemessenen Werte der COVID-19 positiven Patienten (n= 24) (Vergleiche erfolgten mittels Wilcoxon-Test)

Parameter	Laborwert bei Aufnahme		Laborwert bei Entlassung		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
ALB g/l	34.50	30.50- 39.00	31.50	28.00- 35.75	0.019
AP U/L	69.00	52.00 - 90.00	81.50	65.25- 106.75	0.050
CK U/L	124.00	75.00- 602.00	45.00	31.25- 67.50	0.000
CK-MB U/L	18.50	16.50- 25.25	14.00	10.50- 19.50	0.016
LDH U/L	413.00	339.00- 413.00	275.50	222.25- 363.25	0.015
LDL mg/dl	94.00	71.50- 111.50	98.00	73.00- 135.50	0.031
LIP U/L	33.00	21.50- 52.50	48.00	28.50- 89.50	0.011
Myo µg/l	51.00	32.50- 329.50	43.00	27.50- 87.00	0.015
tBili mg/dl	0.645	0.49- 0.86	0.45	0.40- 0.74	0.020
Triglyc mg/dl	113.50	86.75- 162.50	200.50	131.00- 250.50	0.001

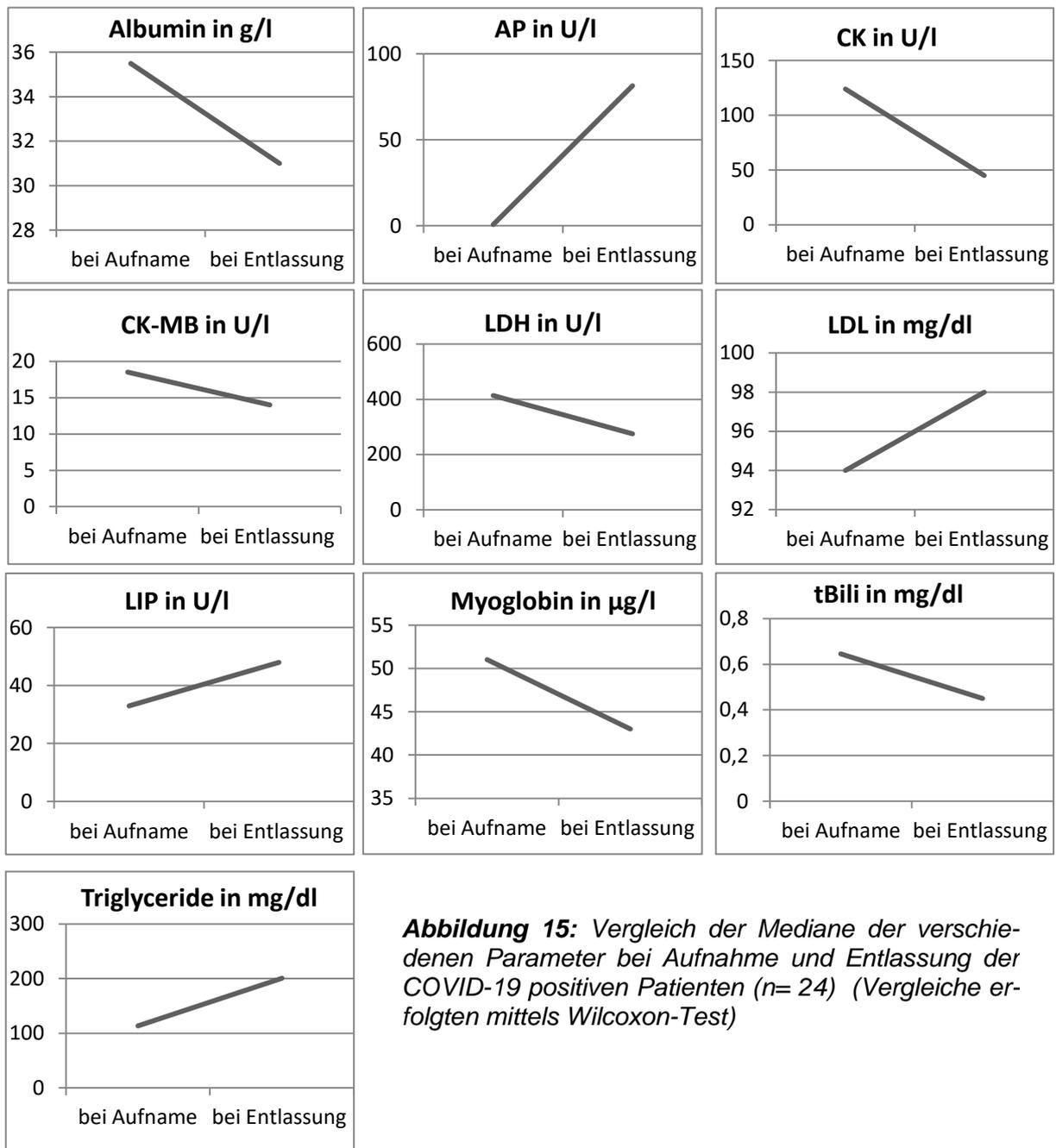


Abbildung 15: Vergleich der Mediane der verschiedenen Parameter bei Aufnahme und Entlassung der COVID-19 positiven Patienten ($n=24$) (Vergleiche erfolgten mittels Wilcoxon-Test)

3.5 Klassifikation in verschiedene Schweregrade

Zusätzlich wurden die Gruppenunterschiede zwischen den definierten Gruppen moderat, schwer und kritisch nach NIH und WHO untersucht. Signifikante Unterschiede fanden sich im Lipidstatus, sowie Proteinstatus der Patienten (**Tabelle 35**).

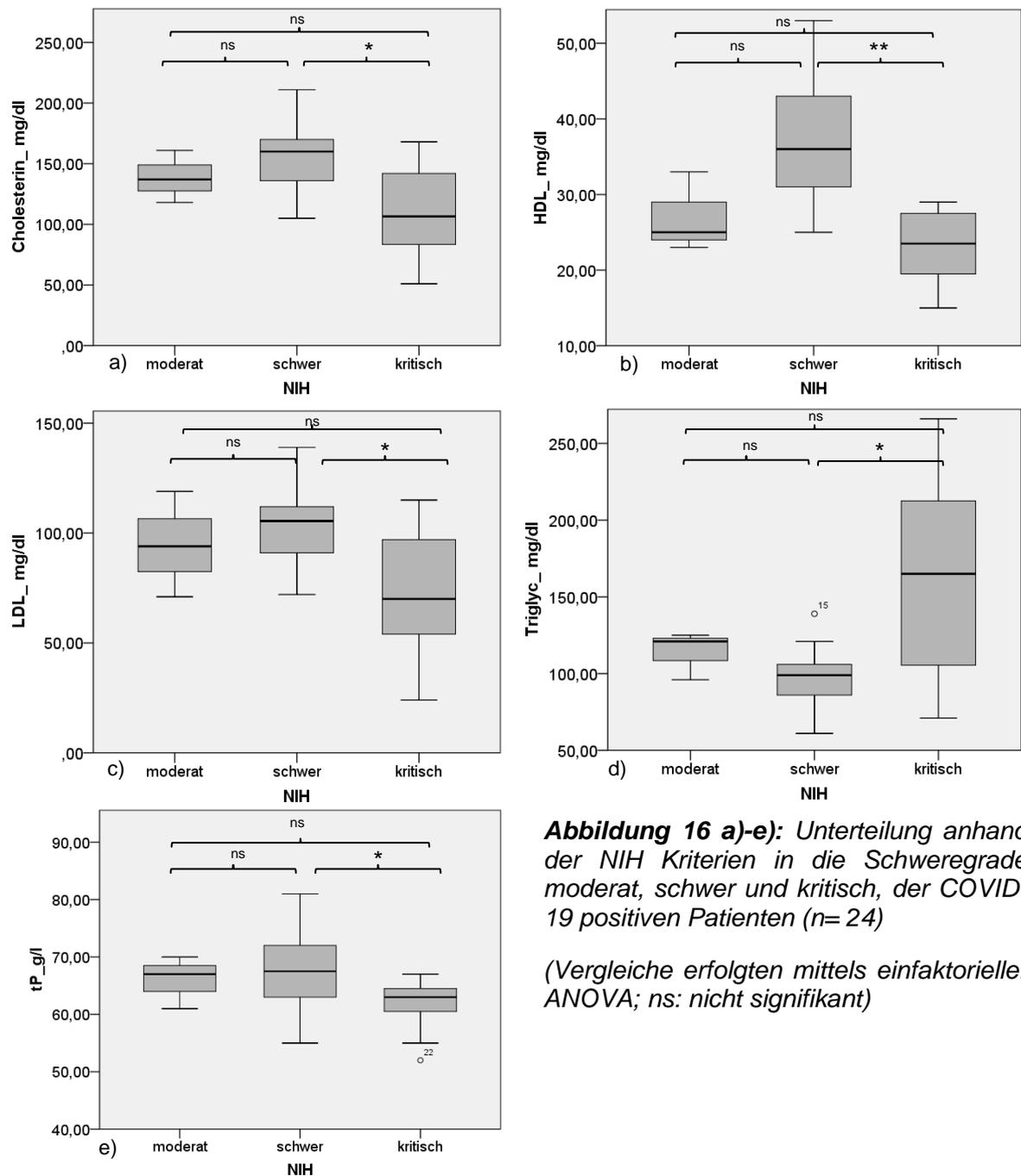


Abbildung 16 a)-e): Unterteilung anhand der NIH Kriterien in die Schweregrade moderat, schwer und kritisch, der COVID-19 positiven Patienten (n= 24)

(Vergleiche erfolgten mittels einfaktorieller ANOVA; ns: nicht signifikant)

Nach NIH Klassifikation zeigte sich allein zwischen der Gruppe schwer vs. kritisch Erkrankten signifikante Unterschiede (**Abbildung 16**).

Nach WHO Klassifikation zeigten sich zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen moderat vs. schwer Erkrankten bei HDL und tP (**Abbildung 17**).

Tabelle 35: Gruppenunterschiede zwischen verschiedenen Schweregraden der COVID-19 Erkrankung nach NIH und WHO (Vergleiche erfolgten mittels einfaktorieller ANOVA)

Laborparameter	NIH p-Wert	WHO p-Wert
Cholesterin mg/dl	0.026	0.024
HDL mg/dl	0.003	0.001
LDL mg/dl	0.04	0.044
tP g/l	0.092	0.005
Triglyceride mg/dl	0.02	0.021

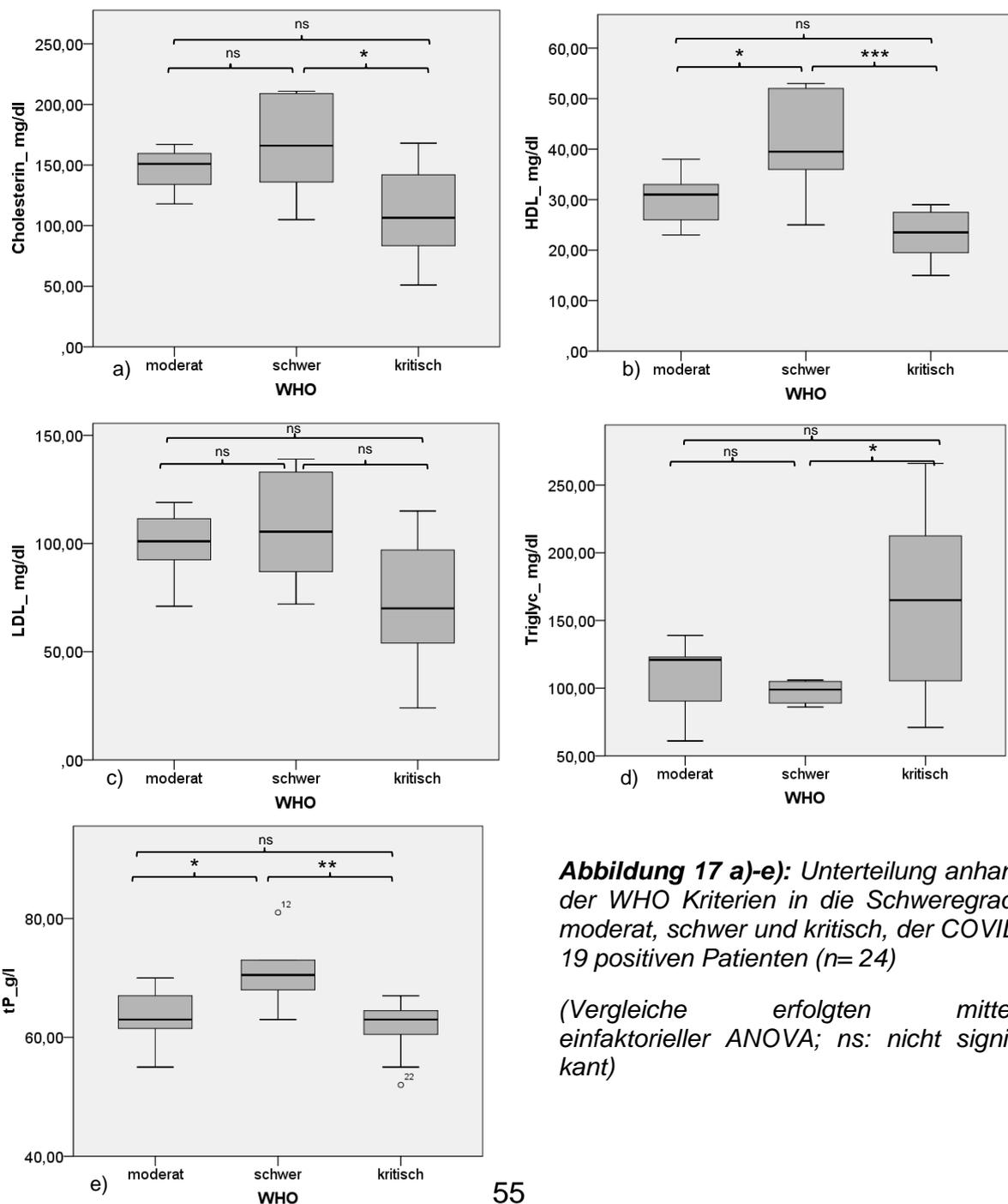


Abbildung 17 a)-e): Unterteilung anhand der WHO Kriterien in die Schweregrade moderat, schwer und kritisch, der COVID-19 positiven Patienten (n= 24)

(Vergleiche erfolgten mittels einfaktorieller ANOVA; ns: nicht signifikant)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten diagnostische und prognostische Biomarker für die COVID-19 Erkrankung beobachtet werden (**Tabelle 28** bis **Tabelle 30**). Anhand der aufgestellten Hypothesen aus Kapitel 1.4 sollen die Biomarker nachfolgend eingeordnet, interpretiert und anhand ihrer Eignung als Biomarker diskutiert werden.

4.1 Einordnung demografischer & klinischer Charakteristika

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 46 Patienten rekrutiert, die anhand eines RT-PCR Tests in zwei beinahe gleichgroße Gruppen unterteilt wurden. Die COVID-19 positive Gruppe unterschied sich nicht signifikant von der COVID-19 negativen Gruppe in den Parametern Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben (**Tabelle 24**) und stellt damit eine vergleichbare Kontrollgruppe dar. Im nachfolgenden Abschnitt sollen die Faktoren Alter, Symptome, Vorerkrankungen und Behandlungsstrategien in die aktuelle Literatur eingeordnet werden, um die Daten bezüglich der erhobenen klinisch-biochemischen Laborparameter sinnvoll interpretieren zu können.

Das Durchschnittsalter lag in unserer Studie bei COVID-19 positiven Patienten deutlich höher als in einer Metaanalyse von Cao et al. (2020b) aus China. Das könnte damit zusammenhängen, dass in Deutschland in der ersten Welle vermehrt Pflegeheime und damit Ältere betroffen waren, die häufiger hospitalisiert werden mussten, während in China zu Beginn vermehrt die arbeitende Generation, wie Mitarbeiter des Gesundheitssystems oder Besucher und Arbeiter des Meerestier-Marktes, wo das Virus das erste Mal auftrat, betroffen waren (Wang et al. 2020b). Unser Patientenkollektiv umfasste mehr Männer in der COVID-19 positiven Gruppe. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer Metaanalyse von Cao et al. (2020b), die über 55% Männer einschlossen. Diese Beobachtung geht einher mit den Risikofaktoren, dass Männer vermehrt und schwerer von einer COVID-19 Erkrankung betroffen waren (RKI 2021).

In der COVID-19 positiven Gruppe unterschied sich die Anzahl der Aufnahmen auf Intensivstation nicht von der Kontrollgruppe, allerdings war die Verweildauer der COVID-19 Positiven signifikant länger (Anhang **Tabelle 37**). Diese Ergebnisse lassen sich darauf zurückführen, dass COVID-19 positive Patienten einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen. Die Studie von Fink et al. (2021) zeigte eine im Schnitt drei Tage längere Verweildauer von COVID-19 Positiven im Vergleich zu negativen Patienten. Diese Beobachtung passt auch zu der in der vorliegenden Studie erhobenen signifikant längeren Beatmungsdauer.

COVID-19 positive Patienten zeigten im CT Hinweise auf eine Viruspneumonie (**Tabelle 26**), während andersherum eine COVID-19 Erkrankung durch ein CT nicht ausgeschlossen werden konnte. Ähnliche Ergebnisse legt eine Metaanalyse von Salameh et al. (2020) dar, die eine hohe Sensitivität aber geringe Spezifität der CT Untersuchung nachwies. Eine Differenzierung von COVID-19 Patienten anhand von CT Aufnahmen zu anderen viralen Lungenerkrankungen ist gemäß den Autoren nur eingeschränkt möglich (Salameh et al. 2020). Laut Fink et al. (2021) differenziert sich eine COVID-19 Pneumonie von einer ätiologisch anderen Pneumonie nur im Hinblick auf die Betroffenheit beider Lungenflügel und mehreren Lungenlappen, aber nicht hinsichtlich Milchglasinfiltrate oder Konsolidierungen.

Eine Differenzierung zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten anhand der Vitalparameter erscheint gemäß der vorliegenden Studie nicht möglich. Im Mittel wiesen Patienten bei Aufnahme kein Fieber auf, während andere Studien eine signifikante Erhöhung der Körpertemperatur zeigten (Fink et al. 2021). Eine mögliche Erklärung wäre die Einnahme von Antipyretika bei Aufnahme. Bedingt durch die festgelegten Einschlusskriterien, wiesen die meisten Patienten bei Aufnahme COVID-19 typische Symptome auf. Diese variierten von allgemeiner Abgeschlagenheit über respiratorische und abdominale Beschwerden. In einer Metaanalyse von Cao et al. (2020b) dominierten gleichermaßen Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Dyspnoe, sowie Muskelschmerzen und Müdigkeit, Angina pectoris, seltener Cephalgien und Diarrhoe. Bei der Mehrheit der COVID-19 negativen Patienten lag in der vorliegenden Studie dabei eine andere diagnostizierte virale oder bakterielle Erkrankung (45.45% und 13.63%) oder eine exazerbierte COPD (18.18%) vor. Die vermehrte Einnahme von Corticosteroiden bei COVID-19 negativen Patienten lässt sich somit auf die erhöhte Anzahl an COPD Patienten in der Kontrollgruppe zurückführen (**Abbildung 5**). COVID-19 Patienten zeigten in der vorliegenden Studie vermehrt Erkrankungen des metabolischen Syndroms und chronisch kardiale Vorerkrankungen. Ähnliche Ergebnisse fanden Yang et al. (2020) in einer Metaanalyse, in der Erkrankungen des metabolischen Syndroms überwiegen. Ein erhöhter Einschluss von Patienten mit Vorerkrankungen lässt sich vermutlich auf die unbeabsichtigte Vorselektierung der hospitalisierten Patienten zurückführen und damit Patienten mit höherem Risikoprofil für einen schweren Verlauf.

Die Komplikationen der COVID-19 positiven und negativen Gruppe unterschieden sich nicht signifikant, wobei in anderen Studien gezeigt wurde, dass fast alle Patienten mit schwerwiegenden Symptomen ein ARDS oder eine respiratorische Insuffizienz entwickeln oder an sekundären Infekten, kardialen Schädigungen, Encephalopathie, akutem

Nierenversagen, Schock oder akuter Leberschädigung leiden (Chen et al. 2020a). Während in unserer Studie 20% der Patienten verstarben, liegt die Mortalität in chinesischen Metaanalysen deutlich geringer (Cao et al. 2020b). Die erhöhten Todesraten in der vorliegenden Studie lassen sich vermutlich auf das vorher erwähnte höhere Altersprofil und die Vorselektion von Schwerekranken zurückführen.

4.2 Potentielle diagnostische Biomarker der COVID-19 Erkrankung

Die erste Hypothese dieser Arbeit bezog sich auf die Unterscheidung zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten mittels klinisch-biochemischer Laborparameter. Tatsächlich wurden in der vorliegenden Arbeit potentielle Biomarker identifiziert, die zur Unterscheidung der beiden Gruppen herangezogen werden können und so die Diagnose eines PCR-Tests unterstützen können.

4.2.1 Hepatische Biomarker zur Diagnose von COVID-19

Zur Unterscheidung zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten konnten die hepatischen Laborparameter ALT, AST und LDH in der vorliegenden Studie verwendet werden. Darüber hinaus konnte mit hoher Sensitivität und Spezifität die Berechnung von Cut-off Werten zur Vorhersage einer COVID-19 Infektion erfolgen. Keinen diagnostischen Nutzen für eine Infektion mit SARS-CoV-2 wiesen in unserer Studie die Parameter GGT, AP, ALB, tBili und PCHE auf (Anhang Tabelle 39).

In unserer Analyse zeigten COVID-19 Patienten hochnormale ALT und AST Level, die eine leichte Leberbeeinträchtigung anzeigen. Diese stehen vielmehr für eine subakute Beteiligung der Leber, beispielsweise bei viralen oder bakteriellen Infekten, chronischen Lebererkrankungen oder Hämolyse (Holstege 2016; Gressner und Arndt 2017; Thomas 2012; Green und Flamm 2002). Eine Leberschädigung wurde bereits bei Viruserkrankungen mit SARS-CoV in 2002/2003 und MERS beobachtet (Xu et al. 2020a). Damals wurden bereits milde bis moderate Erhöhungen von AST und ALT während der frühen Krankheitsphase nachgewiesen (Chang et al. 2006; Saad et al. 2014). Je früher die Transaminasen ansteigen, desto früher könnte eine COVID-19 Infektion somit angezeigt werden.

Die Erkenntnisse unserer Studie decken sich mit der bisherigen Studienlage, die eine leichte Erhöhung der Leberenzyme bei Patienten mit COVID-19 bei Aufnahme zeigen (Fan et al. 2020b; Ferrari et al. 2020a; Fink et al. 2021; Mardani et al. 2020). Während bisher gehäuft COVID-19 Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden die andere virale oder bakterielle Pneumonien aufwiesen, verglichen Lv et al. (2021) die Rou-

tinellaborparameter von COVID-19 Patienten mit gesunden Kontrollprobanden. Hier fielen ebenso erhöhte Transaminasen und LDH Spiegel auf (Lv et al. 2021). Anhand dieser Studie ist zu vermuten, dass auch asymptomatische COVID-19 Patienten anhand von veränderten klinisch-biochemischen Laborparametern von Gesunden unterschieden werden könnten.

Betrachtet man die exakten Werte der ALT und AST, sind die unserer Studie vergleichbar mit denen von Ferrari et al (2020a). Die Werte der LDH erscheinen in unserer Studie deutlich höher als bei Ferrari et al (2020a). Mit einer Gesamtzahl von 105 COVID-19 positiven Patienten sind die Ergebnisse von Ferrari et al (2020a) allerdings weniger anfällig für etwaige Messfehler. Wir konnten darüber hinaus nicht nur Cut-off Werte berechnen, sondern anhand von Angaben zur Sensitivität und Spezifität diese ergänzend einordnen. Betrachtet man die berechneten Cut-off Werte, liegen die in unserer Studie sehr nahe an denen von Ferrari et al. (2020a). In einer weiteren Publikation von Ferrari et al. (2020b) wurde anhand der berechneten Cut-off Werte von AST und LDH erfasst, ob ein Patient sich prospektiv anhand der AST und LDH in COVID-19 positiv oder negativ einordnen lässt, während die RT-PCR noch aussteht. Dabei wurden 62.50% der Patienten richtig als COVID-19 positiv erkannt. 16.70% der Patienten wurden allerdings fälschlicherweise als negativ charakterisiert (Ferrari et al. 2020b). Diese Ergebnisse mit allerdings nur einer Kohorte von 24 Patienten zeigen, dass eine frühzeitige Diagnose mit Laborparametern möglich ist, sollten aber mit einer größeren Studienkohorte reproduziert werden.

Eine mögliche Erklärung für die Schädigung der Leber bei COVID-19 Erkrankten, könnte über ACE2 Rezeptoren erfolgen, die das Virus als Rezeptoren zum Eintritt in die Zellen nutzen (Geng et al. 2020). In Hepatozyten ist ACE2 allerdings nur gering aufzufinden. In Tierexperimenten bei Mäusen mit akuter Leberschädigung und partieller Hepatektomie wurde gezeigt, dass es während der Regeneration von Hepatozyten zu einer vermehrten ACE2 Ausschüttung, durch kompensatorische Proliferation von Hepatozyten aus den Gallengangsepithelzellen, kommt (Li und Fan 2020). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Ergebnisse der Leberzellschädigung durch eine Schädigung der Gallengänge erfolgen könnte, da biliäre Epithelzellen ACE2 vermehrt exprimieren (Xu et al. 2020a; Chai et al. 2020). Gleichzeitig müsste es darunter auch zu einer Erhöhung der AP und GGT kommen (Chai et al. 2020). Dies konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen, wobei in vergleichbaren Studien mit mehr Probanden eine GGT Erhöhung bei SARS-CoV-2 Positiven beobachtet wurde (Lv et al. 2021). Interessant ist außerdem, dass in unserer Studie die AP Werte bei COVID-19 Erkrankten bei Aufnahme im Median eher niedriger erschienen als bei COVID-19 Negativen und

zur Entlassung signifikant anstiegen. Erniedrigte AP Spiegel bei COVID-19 Erkrankten bei Aufnahme führen Zhang et al. (2020) auf eine eher geringe Schädigung des Gallengangs zurück. Die Autoren verglichen dabei die AP Spiegel von COVID-19 Erkrankten mit Patienten mit einer ätiologisch anders bedingten Pneumonie (Zhang et al. 2020). Medikamente, die in einer frühen Phase der COVID-19 Erkrankung eingenommen wurden, könnten ebenso eine Leberschädigungen verursachen und damit erhöhte Leberwerte erklären (Chai et al. 2020). Beispielhaft zu nennen wäre Paracetamol oder andere antivirale, aber verschreibungspflichtige Medikamente wie Oseltamivir oder Lopinavir (Hu et al. 2020a; Feng et al. 2020). In der Studie von Fan et al. (2020b) wurde allerdings der Unterschied der Leberfunktion zwischen einer COVID-19 positiven Gruppe, die bei Aufnahme antivirale, antipyretische Medikamente oder Antibiotika einnahmen und einer COVID-19 positiven Gruppe ohne Medikamenteneinnahme, untersucht. Es wurde gezeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei Aufnahme gab (Fan et al. 2020b). Diese Studie reduziert die Aussagekraft der Hypothese.

In der vorliegenden Studie konnte LDH als diagnostischer Parameter einer COVID-19 Infektion dienen, die bei COVID-19 Positiven deutlich erhöht erschien. Bei Betrachtung des Verlaufs der LDH von Aufnahmezeitpunkt bis zur Entlassung, zeigte sich ein Rückgang des Parameters und eine damit verbundene Erholung des Laborparameters. Da die LDH in verschiedenen Organen vorkommt, unspezifisch ist (Huijgen et al. 1997) und eine Analyse der Isoenzyme in der Routinediagnostik nicht erfolgt, kann nur spekuliert werden wodurch eine erhöhte LDH Freisetzung im Zusammenhang mit der COVID-19 Erkrankung erfolgt. Demnach wird LDH in hypoxischen Zuständen ausgeschüttet, indem der hypoxieinduzierende Faktor (HIF-1) die Transkription von LDH und assoziierten Genen erhöht (Faloppi et al. 2016). LDH kann laut Ferrari et al (2020a) ebenso durch Zelluntergang im Respirationstrakt zustande kommen. Zusätzlich korrelierte LDH bei der Analyse von COVID-19 Erkrankten Patienten signifikant positiv mit dem Entzündungsparameter CRP (Zhang et al. 2020), was vermuten lässt, dass die Erhöhung auf einen systemischen Grund zurückzuführen ist. Ein Parameter, der bei Entzündungsprozessen durch Zytokine und einer verminderten Leberleistung erniedrigt erscheinen könnte, ist die PCHE (Santarpia et al. 2013). Während in unserer Studie keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden konnten, fehlen im Literaturvergleich zu diesem Parameter noch Studien.

Auch die Unterscheidung der COVID-19 Erkrankten mittels tBili war in unserer Studie nicht möglich. Während es keinen signifikanten Unterschied zwischen den COVID-19 Positiven und Negativen gab, erkennt man Tendenzen, dass COVID-19 Positive im

Median leicht höhere Werte aufweisen. Die Analyse von Thell et al. (2021) zeigte für tBili eine schlechte AUC und eine sehr niedrige Sensitivität. Daher scheint tBili nicht als Parameter geeignet zu sein. Andersherum verhält es sich mit ALB. Während wir keine signifikanten Unterschiede zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten feststellen konnten, zeigten andere Studien, dass es bei COVID-19 positiven Patienten zu signifikant erniedrigten Albuminleveln kam (Zhang et al. 2020). Diese lassen sich laut Zhang et al (2020) auf einen schlechten Ernährungsstatus der Patienten im Krankenhaus oder auf eine verminderte Syntheseleistung der Leber zurückführen. Darüber hinaus ist aus früheren Studien bereits bekannt, dass bei Entzündungsreaktionen die vaskuläre Permeabilität durch Zytokine wie IL-6 erhöht wird und Albumin somit aus dem Intravasalraum nach interstitiell verschoben wird (Soeters et al. 2019). Auch bei Mardani et al. (2020) wurde bereits bei COVID-19 positiven Patienten ein signifikant niedrigeres ALB gemessen. Albumin als negatives Akut-Phase-Protein (Fanali et al. 2012) kann im Rahmen der Entzündungsreaktion bei Infektionen mit SARS-CoV-2 vermindert erscheinen (Skevaki et al. 2020). Somit korreliert ALB negativ mit einer COVID-19 Erkrankung und konnte in anderen Studien zur Vorhersage einer COVID-19 Erkrankung dienen.

In der Gesamtheit erkennt man eine hohe analytische Validität für AST und ALT zur Unterstützung bei der Diagnostik einer COVID-19 Erkrankung. Während LDH einen sehr unspezifischen Parameter darstellt. Problematisch ist außerdem, dass die Leberwerte im Tagesverlauf schwanken können und nicht gewährleistet werden konnte, dass die Entnahmen bei jedem Patienten zur gleichen Tageszeit erfolgten. Diesen Faktor gilt es in nachfolgenden Studien durch Abnahmen um die gleiche Tageszeit zu eliminieren. Ferner können die Werte durch metabolische Einflüsse schwanken, wie zum Beispiel erhöhte Glucosewerte, BMI oder Triglyceridlevel (Kim et al. 2008). Zusätzlich ist noch nicht abschließend geklärt, warum eine Leberwerterhöhung bei COVID-19 positiven Patienten eintritt. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass die Patienten in der Vergangenheit nicht bereits eine bestehende Leberwerterhöhung durch beispielsweise eine Steatosis besaßen und damit vulnerabler für eine COVID-19 Erkrankung sind. Um diesen Bias auszuschließen sollten in nachfolgenden Studien nur Patienten eingeschlossen werden, die zur besseren Vergleichbarkeit bereits Vorwerte aufweisen. Weiterhin sollten in nachfolgenden Studien zusätzlich die Globulinspiegel und der INR als Marker für die Lebersynthesfunktion miteinbezogen werden.

Auch wenn in unserer Studie ALB, AP und GGT sich nicht signifikant zwischen den COVID-19 Positiven und Negativen unterschieden, wurden im Literaturvergleich diese

Parameter trotzdem sinnvoll zur Diagnose von COVID-19 erachtet. Die Parameter PCHE und tBili sollten in nachfolgenden Studien weiter erforscht werden.

4.2.2 Nephrologische Biomarker zur Diagnose von COVID-19

Zur Unterscheidung COVID-19 positiver und negativer Patienten diene in unserer Studie kein nephrologischer Parameter. Die Studienlage bezüglich der nephrologischen Parameter ist ebenso kontrovers. Einige Studien zeigen, dass Retentionsparameter in COVID-19 Patienten erhöht erscheinen, andere konnten keine Unterschiede oder sogar erniedrigte nephrologische Parameter beobachten. Cheng et al. (2020) fanden in COVID-19 Patienten zu 3.2% eine Nierenbeteiligung, während bei Chen et al. (2020c) die Harnstoff- und Kreatinin Werte bei COVID-19 Patienten signifikant niedriger ausfielen als in der Kontrollgruppe. Unsere Ergebnisse gehen einher mit denen von Chen et al. (2020c). Zwar erschien in unserer Studie kein Ergebnis signifikant, die COVID-19 positiven Patienten wiesen aber deutlich niedrigere Level in Kreatinin, Harnstoff und BUN auf als COVID-19 negative Patienten (Anhang Tabelle 39). Chen et al. (2020c) führen dies auf eine vermehrte Schädigung der Niere bei Patienten der Kontrollgruppe mit bakteriellen Pneumonien zurück. Ähnlich könnten die Ergebnisse in unserer Studie erklärt werden, da die Kontrollgruppe hauptsächlich Patienten mit ätiologisch anderen Pneumonien beinhaltete. In anderen Studien zeigte sich auch, dass Harnstoff zur Unterscheidung von COVID-19 positiven und negativen Patienten geeignet sein kann. Es konnte sogar eine Infektion mit SARS-CoV-2 mit einer hohen AUC vorhergesagt werden (Mardani et al. 2020). Thell et al. (2021) zeigten ebenso keine sinnvolle diagnostische Unterscheidung von COVID-19 positiven vs. negativen Patienten anhand von Kreatinin.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Monitoring der Nierenparameter sinnvoll erscheint, da diese sich erst im Verlauf der Infektion erhöht zeigen können. Bei Aufnahme können diese allerdings nicht als diagnostische Stütze zur RT-PCR dienen.

4.2.3 Kardiologische Biomarker zur Diagnose von COVID-19

Durch signifikante Unterschiede der CK zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten, kann diese einen diagnostischen Biomarker darstellen. Die anderen kardiologischen Laborparameter unterschieden sich nicht signifikant in unserer Studie und werden demnach als nicht geeignet zur Diagnose von COVID-19 gewertet. Dabei konnte die CK-MB aufgrund einer zu gering erhobenen Anzahl an Daten in der COVID-19 negativen Gruppe nicht sinnvoll analysiert werden, da diese routinemäßig nur gemessen wird, wenn die CK erhöht erscheint. Hs-TNI war dabei bei COVID-19 positiven

Patienten leicht aber nicht signifikant erniedrigt, während Myoglobin bei COVID-19 Positiven leicht aber nicht signifikant erhöht erschien.

Die CK war bei COVID-19 Positiven in unserer Studie zwar erhöht, die Werte lagen allerdings noch im normalen Bereich. Während Werte bis 7500 U/L für eine Herzschädigung und Werte ab 20.000 U/L eher für eine Rhabdomyolyse sprechen, kann man anhand des geringen Anstiegs eher von einer sehr geringen Herzbelastung ausgehen. Da sich die CK auch im Magendarmtrakt, in distalen Nierentubuli und im Uterus findet, ist sie nicht sehr spezifisch (Gressner und Arndt 2017; Babuin und Jaffe 2005). Demnach ist nicht auszuschließen, dass diese aufgrund einer Schädigung anderer Gewebe im Blut erhöht erscheint. Die Studie von Chen et al. (2020b) zeigt in einer retrospektiven Analyse von COVID-19 positiven Patienten ebenso erhöhte CK Werte bei 13% der COVID-19 Patienten, allerdings zeigten 23% der Patienten auch erniedrigte CK Parameter. Zusammen mit ebenfalls erhöhten LDH Werten führen die Autoren die Ergebnisse auf eine Herzschädigung bei Patienten mit COVID-19 zurück (Chen et al. 2020b). Eine Metaanalyse über die Symptomatik von COVID-19 Patienten mit über 20.000 Patienten zeigte bei einigen Patienten Kurzatmigkeit und Dyspnoe sowie bei 14% Angina Pectoris Beschwerden (Tang et al. 2020). Ob die Symptome allerdings kardial assoziiert sind oder aufgrund der pulmonalen Symptomatik bestehen, ist zu diskutieren. Im Herzmuskel befinden sich ebenfalls ACE2 Rezeptoren, die SARS-CoV-2 zum Eintritt in die Zelle nutzen kann (Geng et al. 2020). Allerdings reguliert das Virus nach Eintritt über ACE2 deren Expression herunter, wodurch die physiologische Funktion von ACE2 nicht mehr ausgeübt werden kann. So wird Angiotensin 2, das eigentlich einen kardiovaskulär protektiven Faktor darstellt, nicht mehr zu Angiotensin 1-7 umgewandelt (Tersalvi et al. 2020). Für diese Hypothese spricht weiterhin, dass bereits 2002/2003 RNA von SARS-CoV in Herzmuskelzellen nachgewiesen wurde (Oudit et al. 2009).

Gegen eine Schädigung der Herzmuskulatur bei Aufnahme ins Krankenhaus spricht, dass kein anderer Parameter, der sensitiv für die Herzmuskulatur ist, z.B. hs-TNI oder NT-pro-BNP, bei COVID-19 Positiven bei Aufnahme erhöht erschien. Ähnliche Ergebnisse zeigten Han et al. (2020), die bei Aufnahme der COVID-19 Patienten normale Spiegel der CK-MB, Myoglobin, hs-TNI und NT-pro-BNP zeigten, die erst im Verlauf der Erkrankung anstiegen und erst bei Schwerekranken COVID-19 Patienten signifikant höher erschienen (siehe **Kapitel 4.3.3**). Vergleiche zwischen Aufnahme- und Entlasswerten zeigten zusätzlich signifikant erniedrigte Werte der COVID-19 Patienten bei Entlassung in CK, CK-MB und Myoglobin. Das könnte darauf hindeuten, dass sich eine systemische Beteiligung oder Herzbeteiligung nach Abklingen der COVID-19 Erkrankung regenerieren kann.

Zusammenfassend ist eine CK Erhöhung nicht spezifisch für eine Schädigung der Herzmuskulatur und aufgrund von nur einer leichten Erhöhung bei COVID-19 positiven Patienten, die sich immer noch im Normbereich bewegt, kein guter Parameter zur Vorhersage einer COVID-19 Infektion. Ein Monitoring der kardiologischen Biomarker sollte aber dennoch erfolgen, um frühzeitig schwere Verläufe zu erkennen.

4.2.4 Pankreatische Biomarker zur Diagnose von COVID-19

Beide pankreasspezifischen Parameter (LIP und Amyl) konnten einen signifikanten Unterschied zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten aufweisen und damit einen diagnostischen Biomarker darstellen. Beide blieben trotz Erhöhung noch im definierten Normbereich und zeigten daher keine akute Pankreatitis an. Trotzdem beschreiben Guan et al. (2020) eine erhöhte Inzidenz für gastrointestinale Symptome bei COVID-19 Positiven mit Appetitverlust, abdominellen Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen (Guan et al. 2020; Cheung et al. 2020). Auch entwickeln ca. 12% der COVID-19 Patienten eine Hyperlipasämie (McNabb-Baltar et al. 2020). Da aber eine LIP Erhöhung nicht spezifisch für eine Pankreatitis ist, könnte diese auch durch andere gastrointestinale Beschwerden wie eine Enteritis oder Colitis durch SARS-CoV-2 ausgelöst werden (McNabb-Baltar et al. 2020). Ebenso könnte eine erhöhte Amylase auch durch eine reduzierte Blutzufuhr der gastrointestinalen Organe entstehen, was einen unabhängigen Risikofaktor für die Vorhersage eines Organversagens darstellten könnte (Muniraj et al. 2015). Vergleicht man unsere Studienergebnisse mit der internationalen Literatur, findet man erhöhte LIP bei COVID-19 Patienten, dabei zeigte Thell et al. (2021) eine Unterscheidung zwischen den Gruppen erst ab deutlich höheren LIP Werten. Mit einer totalen Patientenanzahl von 655 Patienten, sind diese Werte allerdings valider einzuschätzen. Der Vorhersagewert lag bei Thell et al. (2021) deutlich über dem unseren, wobei unsere Studie mit einer höheren Sensitivität zulasten der Spezifität punkten konnte. Während sich in unserer Studie bei Entlassung der COVID-19 positiven Patienten die LIP Werte nicht regenerierten, stiegen diese sogar noch einmal signifikant an. Ursächlich dafür könnten lange Halbwertszeiten sein, da LIP erst nach ein bis zwei Wochen auf ihren Normwert zurückgeht (Beauregard et al. 2007; Rompianesi et al. 2017).

Zusammenfassend ist unsere Studie im Einklang mit Literaturergebnissen, die erhöhte Pankreasenzyme in COVID-19 positiven Patienten beobachteten und damit frühe Hinweise auf eine Pankreasbeteiligung liefern können. Während bei Krankenhausaufnahme die Unterschiede noch sehr gering ausfallen können, ist zu vermuten, dass im Verlauf die Werte weiter ansteigen.

4.2.5 Lipid- und Proteinlevel als Biomarker zur Diagnose von COVID-19

Als Parameter zur Unterscheidung zwischen COVID-19 positiven und negativen Patienten eigneten sich in unserer Studie nur die HDL Werte, die bei COVID-19 Positiven signifikant niedriger ausfielen und damit deutlich unter den Normwerten lagen. Ähnlich aber nicht signifikant verhielten sich Cholesterin, LDL und tP, während die Triglyc in COVID-19 Patienten erhöht erschienen.

Im Literaturvergleich finden sich ähnliche Ergebnisse. Hu et al. (2020b) verglichen gesunde Probanden ohne Vorerkrankungen wie beispielsweise Diabetes, Dylipidämie, Hypertonie oder kardiovaskulären Vorerkrankungen mit COVID-19 positiven Patienten. Hier zeigten sich bei allen COVID-19 Patienten signifikant niedrigere Level im Gesamtcholesterin, HDL, LDL und den Triglyceriden (Hu et al. 2020b). Die Ergebnisse zeigen, dass durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 die Cholesterinspiegel gesenkt werden. Die Ergebnisse werden noch aussagekräftiger durch den Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe und könnten demzufolge auch bei Asymptomatischen auffällig sein. HDL korrelierte außerdem in der Studie von Hu et al. (2020b) leicht negativ mit der CRP Konzentration, die bei COVID-19 Erkrankten erhöht erscheint und im Diskurs steht, die Veränderung im Lipidprofil zu erzeugen. CRP wird in der Leber produziert und durch pro-inflammatorische Mediatoren wie IL-6 vermehrt ausgeschüttet. Es ist daher ein unspezifisches Akute-Phase-Protein und ein Marker für inflammatorische Prozesse (Kermali et al. 2020). Diese überwiegen bei COVID-19 Patienten und könnten die Veränderungen in den Cholesterinwerten bedingen (Hu et al. 2020b). Bereits bei anderen Viruserkrankungen wie HIV, Hepatitis B und Dengue, kam es zu Hypocholesterinämien mit niedrigen HDL und LDL Spiegel, sowie Hypertriglyceridämien (Osuna-Ramos et al. 2020). Auch bei Wei et al. (2020a) zeigten COVID-19 Erkrankte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erniedrigte Gesamtcholesterin- und HDL-Level. Die Autoren führen diese Erkenntnisse auf eine mögliche Bindung von SARS-CoV-2 an den HDL bindenden Scavenger-Rezeptor B1 zurück und eine dadurch verbundene Herabregulation von HDL bei COVID-19 Erkrankten (Wei et al. 2020a).

In unserer Studie konnte mittels ROC Kurven ein Vorhersagewert anhand von HDL für eine COVID-19 Infektion mit nur geringer Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Mit ebenso nur niedrigen AUC ist dieser nicht für die Differenzierung zwischen COVID-19 Positiven und Negativen geeignet. Allerdings zeigen Osuna-Ramos et al. (2020) ähnliche Cut-off Werte mit deutlich höherer Sensitivität und Spezifität und hoher positiver und negativer Likelihood-Ratio. Aufgrund einer hohen Stichprobenanzahl von 93 Patienten sind die Ergebnisse als deutlich aussagekräftiger anzusehen.

Tabelle 36: ROC Analyse Ergebnisse zur Vorhersage einer COVID-19 Infektion in Anlehnung an Osuna-Ramos et al. (2020) (95%KI: 95% Konfidenzintervall, AUC: Area under the curve)

Parameter	AUC	95%KI	p-Wert	Cut-off Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Cholesterin	0.710	0.625- 0.786	0.0002	< 142 mg/dl	69.61 (59.7- 78.3)	80 (61.4- 92.3)
LDL	0.769	0.684- 0.840)	< 0.0001	< 85 mg/dl	72.34 (62.2- 81.1)	80 (61.4- 92.3)
HDL	0.719	0.630- 0.796	< 0.0001	< 28 mg/dl	48.39 (37.9- 59.0)	93.33 (77.9- 99.2)
Triglyc	0.679	0.59- 0.759	0.0023	>114 mg/dl	67.35 (57.1- 75.5)	63.33 (43.9- 80.1)

Trotz des Vergleichs zu einer gesunden Kontrollgruppe, konnten Osuna-Ramos et al. (2020) weitere Cut-off Werte für eine COVID-19 Erkrankung mit hoher Sensitivität und Spezifität in den Laborparametern Cholesterin, LDL und Triglyceride aufzeigen. COVID-19 Positive konnten dabei anhand niedriger LDL und Cholesterinwerte und hoher Triglyceridwerte klassifiziert werden (**Tabelle 36**) (Osuna-Ramos et al. 2020).

Betrachtet man die tP Werte, lag die Vermutung nahe, dass diese in COVID-19 Patienten verringert ausfallen. Die Konzentration der Proteine kann zwar durch vermehrte Akute-Phase-Proteine und Zytokine gesteigert werden, bei verminderter Leberleistung werden aber weniger Proteine synthetisiert (Gressner und Arndt 2017). Da Albumin bereits bei COVID-19 Patienten erniedrigt erschien, ist tP, durch das anteilhaft mengenmäßig am meisten ausmachende Albumin, ebenfalls erniedrigt. Ähnliche Ergebnisse zeigten Zhao et al. (2020b), die aber signifikant niedrigere tP Konzentrationen im Vergleich von COVID-19 Patienten zu einer gesunden Vergleichsgruppe aufzeigten. Yu et al. (2020) wiesen ebenfalls signifikant erniedrigte Werte bei COVID-19 Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und einer erkrankten Patientengruppe mit ähnlicher Symptomatik wie COVID-19 Patienten auf. Auch konnte anhand der tP Konzentration mit einer hohen AUC eine COVID-19 Infektion mit einer guten Sensitivität und Spezifität vorhergesagt werden.

Abschließend können Serum Lipidprofile in der Literatur gute Indikatoren für eine COVID-19 Erkrankung sein. Allerdings muss beachtet werden, dass in verschiedenen Populationen Lipidlevel schwanken und damit kaum einheitliche Cut-off Werte festgelegt werden können (Osuna-Ramos et al. 2020). Ob veränderte Serumlevel dabei ein Risikofaktor für eine symptomatische Erkrankung mit stationärer Aufnahme sind, oder

es aufgrund des Pathomechanismus von SARS-CoV-2 zu einer Dyslipidämie kommt, müssen weitere Forschungsarbeiten zeigen. Weiterhin fanden sich reduzierte tP Konzentrationen, die in unserer Studie im Vergleich zu Literaturergebnissen nicht signifikant erschienen und daher Analysen in Folgearbeiten mit mehr Probanden wiederholt werden sollten.

4.2.6 Zusammenfassung und Implikationen für die Praxis

Ein diagnostischer Biomarker der COVID-19 Erkrankung sollte zur Zeit der Konzeption der vorliegenden Studie, eine COVID-19 Erkrankung frühzeitig erkennen, um eine Verbreitung der Erkrankung und damit erhöhte Auslastung des Gesundheitssystems zu verhindern. Zusätzlich bestand zu dieser Zeit eine Ressourcenknappheit der PCR Tests, die eine lange Auswertungszeit benötigten, während eine Routinelabor-Untersuchung im stationären Setting innerhalb von ca. einer Stunde ausgeführt werden kann. Ein frühzeitiges Handeln, um hygienische Maßnahmen und Kontaktnachverfolgung einzuleiten, erschien zu diesem Zeitpunkt relevant. Durch die zunehmende schnelle Diagnose von COVID-19 anhand von Schnelltests oder IDnow COVID-19 Tests, werden Laborparameter allenfalls zur Unterstützung dienen, diese aber nicht ersetzen können.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand 01/23) ist ein Einsatz der Laborparameter als Biomarker beispielsweise im hausärztlichen Bereich von Bedeutung. Bei immer weniger werdenden Fällen und fehlender Konsequenz (beispielsweise Kontaktnachverfolgungen oder Quarantänemaßnahmen), ist eine eindeutige Diagnostik mittels PCR Test nicht zwingend notwendig. Eine Routinelaborentnahme gehört aber zur weiteren Eingrenzung der Differentialdiagnosen bei pulmonalen Infektionen dazu und kann durch den Einsatz von Biomarkern somit einen Hinweis auf eine COVID-19 Infektion liefern. Zukunftsträchtig sind hierbei sicherlich Vorhersagemodelle, die mehrere Laborparameter zur Diagnostik von COVID-19 einschließen.

4.3 Potentielle prognostische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

Die zweite und dritte Hypothese dieser Arbeit bezog sich auf die Unterscheidung mittels klinisch-biochemischer Laborparameter zwischen COVID-19 positiven Patienten auf Intensiv- sowie Normalstation und Verstorbenen vs. Überlebenden. Diese sollen nachfolgend diskutiert werden.

4.3.1 Hepatische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

Die Analyse der Laborparameter der COVID-19 positiven Patienten, die im Verlauf auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, ergab eine erhöhte AST bei Aufnahme. Dieser Parameter konnte somit für eine Vorhersage eines schweren Verlaufs mit Aufnahme auf Intensivstation dienen. Im Hinblick auf die ALT war bei Patienten mit COVID-19 auf Intensivstation keine signifikante Erhöhung in unserer Studie zu erkennen. Durch das extrahepatische Vorkommen der AST, kann diese auch bei ischämischen Geschehen multipler Organe sowie Muskelerkrankungen isoliert erhöht erscheinen (Holstege 2016; Gressner und Arndt 2017; Green und Flamm 2002).

In der Literaturrecherche ergaben mehrere Studien, dass Patienten auf Intensivstation deutlich höhere AST und ALT aufwiesen (Huang et al. 2020; Zhao und Lei 2020; Wang et al. 2020b). In der Studie von Zhang et al. (2020) wurden die AST und ALT Werte zwischen mild und schwer erkrankten COVID-19 Patienten verglichen und fielen bei Schwererkrankten (klassifiziert nach Atemfrequenz über 30/Minute, SpO₂ <93% bei Raumluft oder PaO₂/FiO₂ <300 mmHG) signifikant erhöht aus. Aufgrund dieser Kriterien sind die Patientengruppen nur begrenzt mit unserer Gruppe der Schwererkrankten auf Intensivstation vergleichbar. Wang et al. (2020a) unterteilte die Patientengruppen anhand der NIH-Einteilung, fasste aber die mild und moderate Gruppe sowie die schwer und kritisch erkrankte Gruppe zusammen. Hier wiesen die schwer- und kritisch Erkrankten signifikant höhere Level in AST und ALT auf. Somit ist davon auszugehen, dass bei einer höheren Teilnehmerzahl auch die ALT bei Patienten auf Intensivstation erhöht erscheinen und demnach einen Parameter zur Klassifizierung zwischen den zwei Patientengruppen darstellen kann. Während bei Verstorbenen die AST Werte in unserer Studie nicht signifikant erhöht erschienen, fielen diese in der Studie von Shi et al. (2020) bei Verstorbenen gesteigert aus. Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Transaminasen bei Intensivpatienten und Patienten mit schweren Verläufen könnte das Zytokin Release Syndrom darstellen (Ronco und Reis 2020). Die erhöhten Zytokine können zu einer Leberfunktionsbeeinträchtigung führen. Dabei wird vermutet, dass SARS-CoV-2 direkt Toll-like-Rezeptoren und T-Lymphozyten aktiviert (Hu et al. 2020a). Diese führen einerseits zu Apoptose und Nekrose der infizierten Zellen, welche durch ihren Zerfall wiederum erneut inflammatorische Signale auslösen. Andererseits könnten aktivierte T-Zellen weiterhin zur Produktion pro-inflammatorischer Faktoren führen. Dadurch wird die Entzündungsreaktion weiter gefördert und die Leberfunktion beeinträchtigt (Feng et al. 2020; Hu et al. 2020a).

Anhand von Cut-off Werten mit hoher Sensitivität und akzeptabler Spezifität konnten in unserer Studie anhand der AST ein schwerer Verlauf mit Aufnahme auf Intensivstation vorhergesagt werden (**Tabelle 32**). Im Literaturvergleich fand sich eine niedrigere Vorhersagekraft zur Differenzierung von Schwerekranken in der AST und ALT, wobei die Höhe der Cut-off Werte von Qu et al. (2021) sich ähnlich zu unseren Werten präsentierten. Deutlich besser war im Literaturvergleich die Vorhersage einer schweren Erkrankung mittels LDH (Qu et al. 2021; Wang et al. 2020a; Carlino et al. 2020). Während Bai et al. (2020) zusätzlich anhand von ROC Kurven mittels LDH ein Versterben vorhersagen konnten, war in unserer Studie die LDH bei Verstorbenen nicht relevant erhöht.

In unserer Studie ließ sich anhand der tBili Werte ein Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden zeigen, die bei Verstorbenen bereits bei Aufnahme signifikant höher ausfielen. Die Werte lagen dennoch im Normwertbereich und können daher nicht als Hyperbilirubinämie gewertet werden. Eine Erhöhung der Bilirubinwerte ist sehr unspezifisch und spricht nicht sicher für eine Lebererkrankung (Green und Flamm 2002). Allerdings lässt sich diskutieren, dass Bilirubin aufgrund einer Leberbeeinträchtigung in Schwerekranken schlechter verstoffwechselt werden kann und damit bei Verstorbenen erhöht erscheint. Patienten die verstarben zeigten auch im Literaturvergleich signifikant erhöhte tBili Werte, zusätzlich erschienen auch die direkten Bilirubinlevel erhöht (Bai et al. 2020). Diese waren aufgrund von zu wenig erhobenen Werten in unserer Studiengruppe nicht auswertbar. Kritisch an der Studie von Bai et al. (2020) ist anzumerken, dass die verstorbenen Patienten signifikant älter erschienen, als die Überlebenden und daher laborchemische Veränderungen aufgrund des Alters bestehen könnten.

Betrachtet man in unserer Studie die ALB zeigen sich deutliche Tendenzen, dass ALB bei Schwerekranken niedriger ausfällt (Anhang **Tabelle 40**). Ähnliche Ergebnisse, aber mit signifikantem Unterschied, zeigten sich im Literaturvergleich (Wang et al. 2020a; Zhang et al. 2020; Zhao und Lei 2020). Dabei fielen die ALB Werte bei Krankenhausaufnahme bis zur Aufnahme auf Intensivstation weiter ab (Zhang et al. 2020), und konnten ein Versterben voraussagen (Bai et al. 2020; Shi et al. 2020). Vermutlich wären in unserer Studie mit mehr Probanden diese Ergebnisse reproduzierbar gewesen.

Weiterhin ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der AP und GGT bei Patienten auf Intensivstation und bei Verstorbenen in unserer Studie zeigen. Im Literaturvergleich zeigten sich die GGT und AP Level bei Patienten mit schweren COVID-19 Verläufen signifikant erhöht (Zhao und Lei 2020; Zhang et al. 2020). Die Unterschiede un-

serer Studie zum Literaturvergleich könnten daher zustande kommen, dass eine Schädigung der Gallengänge bei Verstorbenen selten zu Beginn der Infektion erfolgt und damit nicht in den bei Aufnahme erhobenen Parametern erhöht erschien. Erwartbar war außerdem, dass die PCHE bei Schwerekranken erniedrigt ausfällt. Diese Ergebnisse lassen sich in unserer Studie bestätigen, allerdings waren diese nicht signifikant. Nakajima et al. (2020) zeigen im Vergleich dazu signifikant gesenkte PCHE Level bei Schwerekranken. Ursächlich dafür nennen die Autoren eine verminderte Synthese aufgrund der reduzierten Leberfunktion bei Schwerekranken oder eine Beeinträchtigung aufgrund erhöhter Entzündungsreaktion. Betrachtet man außerdem den Verlauf der PCHE sinken bei Verstorbenen die PCHE Level im Verlauf bis zum Versterben immer weiter ab (Nakajima et al. 2020). Ein Monitoring der PCHE Level könnte somit einen letalen Ausgang einer COVID-19 Erkrankung vorhersagen.

Abschließend ist die AST zwar ein Marker für eine Aufnahme auf Intensivstation mit hoher Sensitivität und Spezifität, aber bei alleiniger Erhöhung nicht leberspezifisch. Als Biomarker für das Versterben diente bei uns nur tBili. Die Laborparameter ALB, ALT, AST, tBili, dBili, LDH und PCHE eigneten sich allerdings in vergleichbaren Studien und können somit für eine Leberschädigung durch verschiedene Mechanismen bei Schwerekranken sprechen, während die AP und GGT bei Aufnahme als Biomarker für das Versterben ungeeignet sind.

4.3.2 Nephrologische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

Zur Unterscheidung von Patienten auf Intensivstation und Normalstation konnten in den nephrologischen Laborparametern die Harnstoff- und BUN-Werte dienen. Beide zeigten sich in der Gruppe der Schwerekranken signifikant erhöht, befanden sich aber noch im Bereich der Norm. Da BUN einen aus der Harnstoffkonzentration berechneten Wert darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass beide erhöht erscheinen. Beide stellen einen guten Parameter für die Nierenfunktion dar (Gressner und Arndt 2017). Allerdings steigen die Harnstoffwerte erst nach mehr als der Hälfte des Verlustes der Nierenfunktion an (Baum et al. 1975). Somit können normwertige Parameter eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht ausschließen. Aufgrund starker Beeinflussung durch die glomeruläre Filtrationsrate, Proteinzufuhr und Hypovolämie (Wang et al. 2014), muss der Laborparameter immer im Vergleich mit anderen Nierenparametern gesehen werden. Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf hatten in vergleichbaren Studien signifikant höhere Harnstoff- und Serumkreatinin-Level als Patienten mit milderem Verlauf (Li et al. 2020c; Wang et al. 2020b). Limitiert wird die Studie von Wang et al. (2020b) durch eine signifikant jüngere Kohorte auf Normalstation als auf Intensivstation sowie

einen Unterschied in den bestehenden Vorerkrankungen. Mit einem Cut-off Wert von $> 6.5 \text{ mmol/L}$ ($> 18.202 \text{ mg/dl}$) Harnstoff, war die Chance eine schwere COVID-19 Erkrankung zu entwickeln und damit auf Intensivstation aufgenommen zu werden bei Hachim et al. (2020) deutlich erhöht. In unserer Studie konnte im Vergleich zu Hachim et al. (2020) allerdings eine höhere AUC erreicht werden.

Betrachtet man die Verstorbenen, fanden sich in unserer Studie keine Unterschiede in den nephrologischen Parametern. Allerdings konnten andere Studien einen signifikanten Unterschied nachweisen. Dabei hatten bei Wang et al. (2020b), Shi et al. (2020), Bai et al. (2020) und Zhou et al. (2020) COVID-19 Patienten signifikant höhere BUN und Kreatinin Werte bevor sie verstarben. Außerdem konnten die BUN und Kreatinin Werte zur Vorhersage eines Versterbens mit einer hohen AUC dienen (Bai et al. 2020). Höhere Werte in Harnstoff, BUN, CYS C und Kreatinin waren in unserer Studie zwar zu beobachten, aber nicht signifikant. In einer Studie mit 101 Patienten zeigte sich bei Patienten mit einem CYS C Wert über 0.80 mg/l häufiger ein letales Ereignis (Li et al. 2020b). Erhöhte CYS C Level wurden somit in der Literatur als unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben angesehen (Li et al. 2020b; Zinellu und Mangoni 2022).

Hauptsächlich ältere und vorerkrankte Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen unter einer COVID-19 Erkrankung (Diao et al. 2021). Dabei ist ein akutes Nierenversagen zusätzlich mit Herzinsuffizienz, Diabetes und Hypertonie assoziiert (Chan et al. 2020). Diese wiederum stellen alle Risikofaktoren für einen kritischen Verlauf der COVID-19 Erkrankung dar (RKI 2021) und können somit als Begründung der erhöhten Harnstoffwerte bei Schwererkrankten dienen. Mögliche Ursachen für eine Nierenschädigung können eine durch Inflammation ausgelöste, erhöhte vaskuläre Membranpermeabilität oder ein Volumenverlust durch Verschiebung des Volumens nach extrazellulär sein (Ronco und Reis 2020). In Autopsien stellte sich eine Invasion von SARS-CoV-2 in die Podozyten dar und eine damit einhergehende Ablösung der Podozyten von der glomerulären Basalmembran (Su et al. 2020).

Abschließend ist in der vorliegenden Studie Harnstoff und BUN als Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation geeignet. Während in der Literatur auch von erhöhten Kreatinin Spiegel bei Schwererkrankten berichtet wird, werden die Ergebnisse dazu aber maßgeblich von altersunterschiedlichen Vergleichsgruppen beeinflusst. Da die Kreatininwerte erst im späten Verlauf einer Nierenschädigung ansteigen, können fast normwertige Parameter bei Aufnahme kaum eine Aussage über eine Nierenschädigung zulassen. CYS C Werte wiederum scheinen einen guten Biomarker für schwere Verläufe darzustellen. Studien, die den Verlauf der Nierenparameter beobachten, könnten klären, ob eine Schädigung mit Zunahme der Schwere der Erkrankung zu-

nimmt. In Zusammenschau mit der Literatur scheinen sich aber andere Laborparameter bisher besser als prognostische Biomarker zu eignen.

4.3.3 Kardiale Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine gute Differenzierung durch NT-pro-BNP und hs-TNI zur Aufnahme von COVID-19 Patienten auf Intensivstation. Der Median der hs-TNI Werte lag bei Patienten auf Intensivstation im unteren Referenzbereich. Da hs-TNI nur im Herzmuskel vorkommt, ist es ein sehr sensitiver Parameter und kann in Sepsis-Patienten indirekt aufgrund von Hypotension, Mikroembolien oder hoher proinflammatorischer Zytokinen zustande kommen (Babuin und Jaffe 2005). Die Mediane von hs-TNI unserer Studienkohorte auf Intensivstation unterschieden sich deutlich zu denen der Studie von Goudot et al. (2020). Diese beobachteten deutlich höhere Werte des hs-TNI, die aufgrund von vermehrten kardialen Vorerkrankungen (KHK) in der schwererkrankten Patientengruppe zustande kommen können. NT-pro-BNP zeigte sich in unserer Studie deutlich über den Normwerten und diente als bester Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation. In der Studie von Han et al. (2020) fanden sich ähnliche Ergebnisse in den Werten Myoglobin, hsTNI und NT-pro-BNP, wobei zusätzlich die Höhe der Werte mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte. Im Unterschied zu unserer Studie verglichen die Autoren Han et al. (2020) allerdings nur die milden COVID-19 Verläufe mit den schweren und kritischen, während keine moderaten Fälle in den Vergleich miteinbezogen wurden.

Im Hinblick auf das Versterben eignete sich in unserer Studie kein kardialer Parameter als Biomarker. Im Literaturvergleich wiesen die Parameter hs-TNI, CK-MB, MYO und NT-pro-BNP allerdings gute Fähigkeiten als Biomarker für ein Versterben auf (Deng et al. 2020a; Bai et al. 2020; Shi et al. 2020). In einer Metaanalyse von Izcovich et al. (2020) zeigte sich in Verstorbenen zu 16.9% und 12% eine Erhöhung von hs-TNI und NT-pro-BNP. Die Analyse von Zhou et al. (2020) zeigte, dass erst ca. ab dem 15. Tag seit Symptombeginn eine akute kardiale Schädigung erfolgt. Hs-TNI Werte korrelierten außerdem negativ mit den Überlebenstagen (Wu et al. 2020).

In Zusammenschau der erhöhten hs-TNI und NT-pro-BNP Werte kann von einer Herzbeteiligung bei Schwererkrankten COVID-19 Fällen ausgegangen werden. In einem Review von Bavishi et al. (2020) lagen die Inzidenzen für eine Herzbeteiligung bei COVID-19 Erkrankten bei fast einem Drittel. Ca. 16.7% der Schwererkrankten zeigten kardiale Komplikationen, die sich in Arrhythmien, linksventrikulären systolischen Dysfunktionen, Herzinsuffizienz oder akuten ischämischen Ereignissen äußerten

(Kwenandar et al. 2020; Wang et al. 2020b). Patienten mit erhöhten kardialen Enzymen wiesen außerdem signifikant häufiger Symptome wie Kurzatmigkeit, Thoraxschmerz, eine höhere Atemfrequenz, schlechtere Sauerstoffsättigung und einen BMI von über 28 kg/m² auf (Deng et al. 2020b). Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass Patienten mit besonders kardialen Vorerkrankungen vulnerabler für eine Hypoxie oder Zytokin-assoziierte Herzbeteiligung sind (Geng et al. 2020). Man weiß außerdem, dass pro-inflammatorische Zytokine kardiovaskuläre Zellen direkt schädigen können. IL-6 kann beispielsweise die Papillarmuskel-Kontraktion reduzieren, was wiederum eine myokardiale Dysfunktion auslösen kann. Für diese Theorie spricht, dass erhöhte IL-6 Level mit signifikant erhöhten Troponinwerten assoziiert waren (Geng et al. 2020). Zytokine können weiterhin vorhandene atherosklerotische Plaques destabilisieren und zu einer Plaqueruptur führen, die wiederum ischämische Ereignisse zur Folge haben (Tersalvi et al. 2020). Gleichzeitig ist der Sauerstoffbedarf in virusinfizierten Zellen erhöht, da durch eine erhöhte Stoffwechselrate, die Differenz zwischen O₂ Bedarf und Angebot noch weiter steigt (Geng et al. 2020). Es wird vermutet, dass es aufgrund der Hypoxie zur Inhibierung von Überlebenssignalen der Zelle kommt, ROS (radikalen Sauerstoffspezies) zunehmen und zur weiteren Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen (Zhang et al. 2018; Hu et al. 2020a). Dabei kann außerdem die Expression der BNP kodierenden Gene durch Zytokine gesteigert werden (Jefic et al. 2005; Vallabhajosyula et al. 2020).

Zusammenfassend scheint wohl das Herz als eines der ersten Organe bei COVID-19 in Mitleidenschaft gezogen zu werden. Obwohl die genaue Pathophysiologie noch nicht klar ist, können schwer Betroffene bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus erhöhte kardiale Parameter aufweisen, wobei das hs-TNI und NT-pro-BNP dabei einen der sensitivsten Biomarker für eine Aufnahme auf Intensivstation darstellen. Diese Ergebnisse werden anhand der Literaturergebnisse unterstrichen.

4.3.4 Pankreatische Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den pankreatischen Parametern in der prognostischen Aussage. Patienten auf Intensivstation zeigten dabei nur leicht höhere Werte. Im Gegensatz zu unseren Daten waren die Unterschiede bei Bacaksız et al. (2021) zwischen Leicht- und Schwerekranken in LIP und Amyl Leveln signifikant. Die Autoren interpretieren die erhöhten Werte als Hinweis auf ischämische Instabilität und damit als frühzeitigen prognostischen Indikator für einen schweren Verlauf mit Schockgeschehen (Bacaksız et al. 2021). Weiterhin zeigten in der Studie von Liu et al. (2020a) Schwerekrankte im Verlauf der COVID-19 Infektion zu 17.91% und

16.41% höhere Amyl und LIP Werte. Dabei hatten kritisch kranke Patienten bereits bei Krankenhausaufnahme erhöhte Werte, während andere erst im Verlauf anstiegen. Daneben konnten die Autoren bei Schwerekranken in CT Untersuchungen bei 7.46% der Patienten fokale Erweiterungen im Pankreas und eine Dilatation des Pankreasganges feststellen. In Autopsien wurden außerdem erhöhte mRNA Werte von ACE2 Rezeptoren in exokrinen und endokrinen Zellen des Pankreas gefunden, womit die Möglichkeit der direkten Infiltration von SARS-CoV-2 in die Pankreaszellen gegeben sein kann (Liu et al. 2020a). Die Studie von Barlass et al. (2020) unterstützt diese Ergebnisse. Hier wurden Patienten mit LIP Werten über dem Dreifachen der Norm signifikant häufiger auf Intensivstation aufgenommen und intubiert (Barlass et al. 2020). Ein signifikanter Unterschied bei Verstorbenen Patienten und Überlebenden wurde bisher nicht beobachtet. In einer Analyse von McNabb-Baltar et al. (2020) starben in der Gruppe mit erhöhten LIP Werten prozentual mehr als in der Gruppe mit normaler LIP. Dieser Unterschied erschien allerdings nicht signifikant (McNabb-Baltar et al. 2020).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in unserer Studie keiner der pankreatischen Laborparameter als Biomarker für die Prognose einer COVID-19 Erkrankung dienen konnte. Allerdings konnten in der Literatur bei Schwerekranken erhöhte Pankreasenzyme aufgewiesen werden. Somit kann man schlussfolgern, dass zur Krankenhauseinweisung die Werte noch nicht auf ihren Höhepunkt angestiegen sind und erst im Verlauf der Schwere der Erkrankung eine Pankreasbeteiligung erfolgt. Eine Differenzierung bei Krankenhauseinweisung und eine Darstellung als Biomarker für ein Versterben ist allerdings nicht möglich.

4.3.5 Protein- und Lipidlevel als Biomarker für die Aufnahme auf Intensivstation und dem Versterben

In unserer Studie diente kein Parameter im Lipidlevel als Biomarker für eine schwere COVID-19 Infektion mit Aufnahme auf Intensivstation. Allerdings zeigen sich Tendenzen, dass bei Patienten auf Intensivstation bereits bei Aufnahme erniedrigte totale Cholesterinwerte, HDL, LDL und tP vorlagen, während sich die Triglyceridspiegel kaum zwischen den Gruppen unterschieden. Nach Einteilung in die Gruppen mild, moderat, schwer und kritisch, zeigten sich nach NIH in allen Parametern signifikante Unterschiede zwischen schwer und kritisch Erkrankten. Nach der WHO-Einteilung fanden sich vergleichbare Ergebnisse und zusätzliche Signifikanzen zwischen moderat- und schwer Erkrankten in HDL und tP. Kritisch anzumerken ist, dass in unserer Studie aufgrund von Selektionsprozessen bei der Konzeption einer stationären Studie, keine Patienten mit milder COVID-19 Erkrankung eingeschlossen wurden. Analysen mit zusätzlich mild Erkrankten und einer deutlich größeren Kohorte zeigen allerdings vergleichba-

re Ergebnisse. Wei et al. (2020a) untersuchten über 800 COVID-19 Patienten und teilten diese nach gleichwertigen Kriterien wie der NIH, in mild, moderat, schwer und kritisch ein. Leichterkrankte zeigten dabei höhere Triglyceridwerte als moderat, schwer und kritisch Erkrankte. Totales Cholesterin, HDL und LDL korrelierten invers mit dem Schweregrad der Erkrankung und folgten dem Prinzip, je schwerer erkrankt, desto niedriger der Wert (Wei et al. 2020a). In weiteren Studien zur tP Konzentration und verschiedenen Schweregraden der COVID-19 Erkrankung zeigte sich ebenfalls ein negativer Zusammenhang der tP Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung, wobei sich alle Gruppen (mild, moderat und schwer/kritisch) signifikant voneinander unterschieden (Yu et al. 2020). Anzumerken ist, dass die genaue Einteilung der Patienten in die verschiedenen Schweregrad nicht beschrieben ist und eine gute Vergleichbarkeit mit unserer Studie somit nicht gegeben ist.

Im Literaturvergleich erkennt man deutlich, dass Schwererkrankte COVID-19 Patienten besonders in der Anfangsphase der Erkrankung (bis ca. dem 9. Tag) fallende Cholesterinspiegel zeigen, diese sich im Verlauf der Erkrankung regenerieren und nachfolgend über den Ausgangswert ansteigen (Hu et al. 2020b). Die HDL Spiegel regenerierten sich dabei sogar deutlich langsamer als die der anderen Lipidparameter (Hu et al. 2020b). In unserer Studie unterschied sich die Höhe der Laborparameter LDL und Triglyceride signifikant zwischen Aufnahme und Entlassung. Diese waren zum Zeitpunkt der Entlassung ebenfalls signifikant höher als bei Aufnahme. Dabei blieben in unserer Studie die anderen Lipidparameter bei Entlassung unverändert. Abnorme Lipidmetabolismen wurden bereits bei SARS-CoV-(1) von 2002/2003 als Langzeitfolgen beobachtet (Bansal 2020). Besonders Patienten mit SARS-CoV-(1) und niedrigen totalen Cholesterin Level, besaßen noch 12 Jahre später eine Dyslipidämie (Wei et al. 2020b). Cholesterin wurde bereits bei SARS-CoV-(1) für die Bildung von Monosialotetrahexosylgangliosid (GM1-)Lipid verantwortlich gemacht, das für die Endozytose der Viren benötigt wird. Hierbei kann eine erhöhte Menge an Cholesterin im Gewebe die Zahl und die Größe der Eintrittsstellen für das SARS-CoV-2 Virus erhöhen. Außerdem kann Cholesterin vermehrt ACE2 zur viralen Eintrittsstelle transportieren, über die das Virus bevorzugt in die Wirtszelle eindringt (Wang et al. 2020d). Da Cholesterinablagerungen im Verlauf des Alters zunehmen, könnte dies eine Erklärung für die Krankheitsschwere bei älteren Patienten sein. Dabei geht es nicht um die Menge an Cholesterin im Blut, sondern im Gewebe. Somit könnte ein schnell abfallender Cholesterinspiegel im Blut eine erhöhte Cholesterinkonzentration im peripheren Gewebe bedeuten und damit eine erhöhte Infektiösität sowie einen schwereren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung (Wang et al. 2020d). Auch könnten höhere HDL Spiegel einen Schutz vor schweren Verläufen darstellen und gehen somit mit der Beobachtung ein-

her, dass adipöse oder Patienten mit Dyslipidämie und erniedrigten HDL Spiegel häufiger schwere COVID-19 Verläufe zeigen (Wei et al. 2020a). Zusätzlich treten Lipoproteine in Wechselwirkung mit Zytokinen, beeinflussen die Zytokinantwort und werden gleichzeitig durch Zytokine beeinflusst (Fraunberger et al. 1999). Erhöhte Zytokinspiegel können dabei HDL reduzieren, da HDL die toll-like-rezeptor induzierte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen inhibiert und damit anti-inflammatorisches Potential aufweist (Wei et al. 2020a).

Für die Vorhersage des Versterbens fanden sich in unserer Studie keine sinnvollen Biomarker im Lipidprofil. Dafür waren erniedrigte tP Werte in unserer Studie signifikant bei Verstorbenen aufzufinden. Dabei zeigten sich diese auch im Literaturvergleich bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus erniedrigt und sanken im Verlauf bis zum Versterben weiterhin ab (Ouyang et al. 2020). Die tP Konzentrationen stiegen allerdings vier Wochen nach Krankenhausentlassung auf ihren Ausgangswert an (Zhao et al. 2020a). Diese Ergebnisse waren insofern erwartbar, da bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion die Proteinsynthese ebenso beeinträchtigt sein kann (Fan et al. 2020a). Außerdem wurden bei Patienten mit schweren Verläufen ein erhöhter Proteinanteil im Urin gefunden, der aufgrund einer Nierenschädigung bei schweren Verläufen entstehen kann (Liu et al. 2020b). Erniedrigte tP Werte bei Schwererkranken führen die Autoren zusätzlich auf einen schlechteren Ernährungszustand der Schwererkranken zurück (Zhao et al. 2020a). Während in unserer Studie aber nur mit niedriger AUC und reduzierter Sensitivität und Spezifität ein Versterben vorhergesagt werden konnte, eigneten sich andere Laborparameter dafür besser. Beispielsweise konnten im Literaturvergleich bei Verstorbenen erniedrigte Cholesterin, HDL und LDL Werte beobachtet werden (Bai et al. 2020; Osuna-Ramos et al. 2020). Die Triglyceridspiegel bei Verstorbenen unterschieden sich bei Bai et al. (2020) nicht signifikant voneinander. In anderen Studien zeigte sich, dass die Triglyceridspiegel bei Aufnahme noch erniedrigt erschienen, während diese über die Zeit anstiegen und kurz vor dem Versterben sich in ihrer Höhe signifikant zu Überlebenden unterschieden (Ouyang et al. 2020). Wie genau diese erhöhten Werte zustande kommen ist noch nicht ganz verstanden. Es gibt Theorien, dass durch hohe TNF α Spiegel sich die Aktivität der Lipoprotein Lipase verringert und demnach erhöhte Triglyceridlevel aufzuweisen sind (Skevaki et al. 2020). Es ist außerdem bekannt, dass Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und deren assoziierten Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Adipositas und Hypertonie, anfälliger für einen schweren COVID-19 Verlauf sind (Cao et al. 2020a). Somit könnten erhöhte Triglyceride auch aufgrund einer Grunderkrankung bestehen, die mit einem erhöhten Versterben einhergehen.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie kein Blutfettwert oder tP zur Unterscheidung der Patienten auf Intensivstation und Normalstation dienen. Dabei konnte allerdings ein Versterben anhand der tP mit reduzierter Sensitivität und Spezifität vorhergesagt werden. Trotzdem scheint es aber einen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und den Lipidspiegeln sowie tP zu geben. Follow-up Studien müssen in Zukunft zeigen, wie sich die Lipidspiegel auch bei Patienten mit zurückliegender SARS-CoV-2 Infektion, verhalten.

4.3.6 Zusammenfassung und Implikationen für die Praxis

Ein prognostischer Parameter sollte zum Zeitpunkt der Studie eine frühzeitige Risikostratifizierung ermöglichen, sodass klinische Ressourcen gezielt eingesetzt werden können und bei Leichterkranken überflüssige Tests vermieden werden. Besonders zu Beginn der Pandemie kam es zu Krankenhausüberlastungen und damit zu geringen Kapazitäten besonders auf Intensivstation. Anhand der vorgestellten Laborparameter könnte eine Risikostratifizierung und wenn notwendig eine Triagierung der schwererkrankten Fälle erfolgen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand 01/23) sind Krankenhausüberlastung durch eine COVID-19 Pandemie glücklicherweise Vergangenheit. Trotzdem sind für Ärzte, im stationären sowie ambulanten Setting, Biomarker zur Risikostratifizierung weiterhin wichtig, um frühzeitig mit individuellen Behandlungsstrategien zu beginnen. Beispielsweise ist bei Einschränkung der Leberfunktion eine Leber protektive Behandlung mit niedrigerer Dosierung von Medikamenten oder eine frühzeitige Dialyse bei eingeschränkter Nierenfunktion sinnvoll. Auch sollten nierentoxische Substanzen vermieden werden (Cheng et al. 2020). Beatmungsdrücke sollten aufgrund einer Lungenschädigung mit zusätzlicher Zytokinfreisetzung und damit weiterer Organschädigungen adäquat gewählt werden (Panitchote et al. 2019). Weiterhin scheint die Therapie mit Antikörpern und antiviralen Substanzen besonders für Patienten mit Verdacht auf schwerwiegende Verläufe sinnvoll zu sein (**siehe Kapitel 1.2.4**). Zukünftige Studien sollten gezielt die Pathophysiologie für einen schweren Verlauf mit Versterben untersuchen, um weitere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

4.5 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die Konzeption, Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Studie sind im zeitlichen Kontext der COVID-19-Pandemie zu bewerten, wo noch keine zuverlässigen Schnelltests, eine rasante Verbreitung des Virus und die Überlastung des Gesundheitssystems dominierten. Erfreulicherweise konnte in sehr kurzer Zeit mit zusätzlicher hoher

klinischer Belastung, eine Infrastruktur zur Durchführung der Studie geschaffen werden und eine adäquate Studienteilnehmerzahl generiert werden. Außerdem erfolgte die Durchführung der Studie innerhalb einer kurzen Zeitspanne, um möglichst neue Hypothesen zur weiteren Erforschung von COVID-19 zu generieren.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird in der vorliegenden Studie durch einige Limitationen eingeschränkt. Der wohl ausschlaggebendste Faktor ist die geringe Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Hierbei muss erwähnt werden, dass in der ersten Welle der COVID-19 Pandemie besonders die Neuheit und der Umgang mit der Infektion dominierte und die hohen Standards für klinische Forschung eine Rekrutierung großer Patientenzahlen verhinderte. Aufgrund der niedrigen Anzahl kann die statistische Aussagekraft beeinträchtigt werden und die Einflüsse von patientenbezogenen Parametern auf die Laborparameter (beispielsweise unbekannte Vorerkrankungen mit einhergehenden Laborveränderungen) steigen. Aufgrund unbekannter Vorwerte der Laborwerte aller Patienten fehlen Einschätzungen gegenüber individuellen Schwankungen der Werte. Anhand der Durchführung der Studie im stationären Setting kommt es zusätzlich zu einer Vorselektion der Patienten, weshalb in unserer Studie keine asymptomatischen Patienten oder Patienten mit einem milden COVID-19 Verlauf einbezogen wurden. Ein Einschluss dieser Patientengruppen könnte unsere Studie ergänzen. Die Ergebnisse der Studie gelten demnach nur für hospitalisierte Patienten und sollten im ambulanten Setting ergänzt werden. Eine weitere Limitation stellt unsere Vergleichsgruppe dar. Hierbei wurden Patienten mit COVID-19 ähnlichen Symptomen bei Aufnahme eingeschlossen und als Vergleichsgruppe herangezogen. Dabei wurden vermehrt Patienten mit anderen pulmonalen Infektionen, meistens bakteriell, oder einer exazerbierten COPD eingeschlossen. Da auch bei bakteriellen Erkrankungen organbezogene Laborparameter beeinträchtigt sein können, hätte ein Vergleich mit gesunden Probanden zusätzliche Ergebnisse liefern können. Trotzdem waren Kontroll- und Studiengruppe durch keine grundlegenden Unterschiede in den klinisch erhobenen Daten gut vergleichbar.

Weiterhin sind bei der Analyse der Laborparameter präanalytische sowie analytische Fehler nicht auszuschließen. Eine standardisiert ablaufende Blutentnahme zu gegebenenfalls gleichen Zeitpunkten und durch einen geschulten Mediziner könnten die präanalytischen Fehler hierbei deutlich reduzieren.

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche, die durch viele Preprint Studien erschwert wurde und die einer deutlich genaueren Betrachtung bedürfen. Postanalytische Vergleiche mit anderen Publikationen sind gekennzeichnet durch unterschiedliche Referenzwerte und populationsabhängige Schwankungen von Laborparametern. Wei-

terhin sind die primären Endpunkte der Studie kritisch zu betrachten. Einflüsse auf Laborparameter durch unterschiedliche Behandlungsstrategien wurden aufgrund der Analyse der Aufnahmeparameter im Krankenhaus gering gehalten. Auswirkungen durch individuelle heimische Therapien konnten allerdings nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Die neuartige COVID-19 Erkrankung, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird, ist seit November 2019 im wissenschaftlichen Fokus. Während Maßnahmen zur Eindämmung der im März 2020 ausgerufenen Pandemie erfolgten, fokussiert sich das wissenschaftliche Interesse auf das verbesserte Verständnis der Pathogenität des Virus, sowie Diagnostik und Therapie der Erkrankung. Dabei erscheint der Goldstandard der Diagnose via RT-PCR zu Beginn der Pandemie mit einer hohen falsch-negativen Rate ausbaufähig. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, eine Unterstützung der RT-PCR anhand klinisch-biochemischer Laborparameter bei Aufnahme zu ermöglichen, sowie eine Risikostratifizierung für Patienten, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigen oder versterben.

Insgesamt wurden 46 Patienten in einem Zeitraum vom 10.04.2020 bis 30.06.2020 an der Uniklinik Marburg rekrutiert und klinisch-biochemische Laborparameter bei Aufnahme ins Krankenhaus erhoben. Bei Patienten mit Verdacht auf eine COVID-19-Infektion wurde eine RT-PCR aus dem Nasen-Rachen-Bereich durchgeführt. Anschließend erfolgte die Einteilung in eine SARS-CoV-2-positive Kohorte sowie eine Kontrollgruppe mit negativer PCR. Für die prognostischen Analysen von COVID-19-Patienten erfolgte eine zusätzliche Unterteilung in Patienten auf Intensiv- und Normalstation, sowie Verstorbene und Überlebende. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und bei dichotomen Parametern mittels Fisher-exact-Test. Unterschiedliche Schweregrade wie mild, moderat, schwer und kritisch, wurden anhand der NIH und WHO klassifiziert und mittels ANOVA verglichen.

Die Auswertung des Patientenkollektivs ergab führende Symptome wie Husten, Dyspnoe und Fieber. Während sich COVID-19 Positive durch längere Aufenthaltsdauer und häufigere invasive Beatmung kennzeichneten, waren die Gruppen ansonsten homogen in demografischen Daten, Vitalparameter bei Aufnahme, Behandlungsstrategien und Komplikationen.

Als diagnostische Biomarker konnten in unserer Studie ALT, Amyl, AST, CK, HDL, LDH und LIP quantifiziert werden, die im Literaturvergleich mit ähnlichen Ergebnissen einhergehen. Anhand der Berechnung von Cut-off Werten konnten mittels ALT, Amyl, AST, LDH und LIP mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Infektion mit SARS-CoV-2 vorhergesagt werden. Während die beschriebenen Parameter sich in COVID-19 Positiven erhöht darstellten, war einzig HDL, vermutlich aufgrund seiner Funktion als negatives Akute-Phase-Protein, erniedrigt aufzufinden. Ätiologisch ursächlich scheint eine Schädigung des hepatischen und pankreatischen Systems bei COVID-19-Patienten,

während eine kardiale Schädigung allein anhand von einer erhöhten CK, sowie eine Dyslipidämie anhand von reduzierten HDL-Spiegeln, nicht erklärt werden kann. Der dahinter liegende Pathomechanismus ist möglicherweise eine erhöhte Anzahl an ACE2-Rezeptoren in den Organen, die durch das SARS-CoV-2-Virus infiltriert werden und dadurch frühzeitig geschädigt werden können. Die vorgestellten Routinelaborparameter können bei anfänglicher Ressourcenknappheit von RT-PCR-Tests oder Schnelltests eine Einschätzung über das COVID-19-Erkrankungsrisiko unterstützen, diese aber nicht ersetzen.

Als prognostische Biomarker für einen schweren Verlauf mit Aufnahme auf Intensivstation konnten AST, Harnstoff und BUN, hs-TNI, NT-pro-BNP festgelegt werden. Die Vorhersage mittels ROC gelang bei allen Parametern mit hoher Sensitivität und Spezifität, dabei erscheint NT-pro-BNP am sensitivsten und das kardiale System als eines der ersten, das einen schweren Verlauf anzeigt. Außerdem zeigten Patienten in unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung Besonderheiten im Lipidprofil und der tP. Schwere Erkrankte hatten demnach signifikant höhere Cholesterin-, HDL-, LDL-, sowie tP-Werte als kritisch Erkrankte, während es sich andersherum in den Triglyceridleveln verhielt. Als Biomarker für ein Versterben an einer COVID-19 Erkrankung konnte in der vorliegenden Studie tBili und tP dienen, wobei mittels tBili mit guter Sensitivität und Spezifität ein Versterben vorhergesagt werden konnte. Eine Vorhersage des Versterbens mittels tP gelang nicht aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität. Mögliche Ursachen für veränderte Laborparameter bei schweren Verläufen sind erhöhte Zytokinspiegel bei COVID-19 Patienten, die hepatische, nephrologische, kardiale, sowie Schädigungen im Lipidprofil bedingen können. Weiterhin können aufgrund hypoxischer Zustände die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine erhöht erscheinen und zusätzliche Entzündungsreaktionen auslösen. Im Literaturvergleich konnten weitere Parameter als prognostische Parameter für einen schweren Verlauf sowie für ein Versterben von Bedeutung sein, die aufgrund reduzierter Teilnehmerzahl in der vorliegenden Studie nicht signifikant erschienen. Durch diese Arbeit kann ein besonderes Augenmerk auf das Monitoring dieser Parameter gelenkt werden, die eine Risikostratifizierung ermöglichen und, wenn notwendig, eine Triagierung der schwererkranken Fälle. Eine Optimierung sowie individuell patientenabgestimmte Behandlungen können die Mortalität der Erkrankung reduzieren.

Summary

The novel COVID-19 disease, caused by SARS-CoV-2, has been in scientific spotlight since November 2019. While strategies were taken to contain the pandemic, scientific interest is focused on improving the understanding of the pathogenicity of the virus, as well as the diagnostics and therapy of the new disease. The gold standard to diagnose the infection is via RT-PCR, which has been used at the beginning of the pandemic with a high false-negative rate. The aim of the present study was to provide support for RT-PCR based on laboratory parameters, as well as to provide risk stratification for patients requiring intensive care or die based on the laboratory parameters on admission.

A total of 46 patients were recruited between April 10th, 2020 and June 30st, 2020 at the University Hospital Marburg and clinical biochemical laboratory parameters were recorded on admission. By using RT-PCR tests from the nasopharynx, the patients were divided into nearly equal groups; patients with negative RT-PCR served as control group. For prognostic analyses, an additional subdivision was made into ICU and normal ward patients, and deceased and survivors. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney-U test and for dichotomous parameters, the Fisher-exact test. Different severity levels were classified using the NIH and WHO and compared using ANOVA. Cut-off values were established using ROC.

Analysis of descriptive data revealed leading symptoms of cough, dyspnea and fever. While COVID-19 positives were characterized by prolonged length of stay and more frequent invasive ventilation, the groups were otherwise homogeneous in demographics, vital signs on admission, treatment strategies, and complications.

As diagnostic biomarkers, ALT, Amyl, AST, CK, HDL, LDH and LIP could be quantified in our study, which were associated with similar results in the literature comparison. Based on the calculation of cut-off values, ALT, Amyl, AST, LDH and LIP were able to predict infection with SARS-CoV-2 with high sensitivity and specificity. While the described parameters were elevated in COVID-19 positives, only HDL was found to be decreased, probably due to its function as negative acute-phase protein. Etiologically, damage to the hepatic and pancreatic systems in COVID-19 patients seems to be causative, whereas cardiac damage can not only be explained by elevated CK and dyslipidemia by reduced HDL levels. The possible underlying pathomechanism may be due to an increased number of ACE2 receptors in the organs, which may infiltrate the SARS-CoV-2 virus and cause early damage. The routine laboratory parameters can support, but not replace, an assessment of COVID-19 disease when RT-PCR assays or rapid tests are pending.

As prognostic biomarkers for a severe course with admission to intensive care, AST, urea and BUN, hs-TNI, NT-pro-BNP could be established. Prediction by ROC succeeded with high sensitivity and specificity for all parameters, with NT-pro-BNP appearing most sensitive and the cardiac system as one of the first to indicate a severe outcome. Moreover, patients with different severity of the disease showed abnormalities in lipid profile and tP. Severely ill patients showed significantly higher cholesterol, HDL, LDL and tP levels than critically ill patients, while it was the other way around in triglyceride levels.

In the present study, tBili and tP served as biomarkers for death from COVID-19 disease, with tBili predicting death with good sensitivity and specificity. A prediction of death by tP was not possible due to low sensitivity and specificity. Possible causes for altered laboratory parameters in severe courses are increased cytokine levels in COVID-19 patients, which may cause hepatic, nephrologic, cardiac, and lipid profile damage. Furthermore, due to hypoxic conditions, the release of pro-inflammatory cytokines may appear increased and trigger additional inflammatory responses. In the literature comparison, further parameters could be important as prognostic parameters for a severe outcome as well as for death, which did not appear significant due to the small number of participants in the present study. From the findings of this study one can derive that special attention should be paid to the monitoring of these parameters, which allow risk stratification and, if necessary, triaging of severe cases. Optimization the individual treatments of patients can reduce the mortality of the disease.

Literaturverzeichnis

- Albrecht, Steffen; Brandl, Herbert; Adam, Waldemar (1990): Chemilumineszenz-Reaktionen. Anwendungen in der klinischen Chemie, Biochemie und Medizin. In: *Chem. Unserer Zeit* 24 (5), S. 227–238. DOI: 10.1002/ciuz.19900240507.
- Alves-Bezerra, Michele; Cohen, David E. (2017): Triglyceride Metabolism in the Liver. In: *Comprehensive Physiology* 8 (1), S. 1–8. DOI: 10.1002/cphy.c170012.
- Aydin, Suleyman; Ugur, Kader; Aydin, Suna; Sahin, İbrahim; Yardim, Meltem (2019): Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. In: *Vascular health and risk management* 15, S. 1–10. DOI: 10.2147/VHRM.S166157.
- Azzopardi, Ernest; Lloyd, Catherine; Teixeira, Sofia Rodrigues; Conlan, R. Steven; Whitaker, Iain S. (2016): Clinical applications of amylase: Novel perspectives. In: *Surgery* 160 (1), S. 26–37. DOI: 10.1016/j.surg.2016.01.005.
- Babuin, Luciano; Jaffe, Allan S. (2005): Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. In: *CMAJ* 173 (10), S. 1191–1202. DOI: 10.1503/cmaj/051291.
- Bacaksız, Ferhat; Ebik, Berat; Ekin, Nazım; Kılıc, Jihat (2021): Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? In: *Int J Clin Pract* 75 (10), e14692. DOI: 10.1111/ijcp.14692.
- Bai, Tao; Tu, Shengjin; Wei, Yuan; Xiao, Li; Jin, Yan; Zhang, Lei et al. (2020): Clinical and Laboratory Factors Predicting the Prognosis of Patients with COVID-19: An Analysis of 127 Patients in Wuhan, China. In: *SSRN Journal*. DOI: 10.2139/ssrn.3546118.
- Banks, Peter A.; Bollen, Thomas L.; Dervenis, Christos; Gooszen, Hein G.; Johnson, Colin D.; Sarr, Michael G. et al. (2013): Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. In: *Gut* 62 (1), S. 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- Bansal, Manish (2020): Cardiovascular disease and COVID-19. In: *Diabetes & metabolic syndrome* 14 (3), S. 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
- Barlass, Usman; Williams, Brett; Dhana, Klodian; Adnan, Darbaz; Khan, Shahab R.; Mahdavinia, Mahboobeh; Bishehsari, Faraz (2020): Marked Elevation of Lipase in COVID-19 Disease: A Cohort Study. In: *Clinical and translational gastroenterology* 11 (7), e00215. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000215.
- Basu, Atreyee; Zinger, Tatyana; Inglima, Kenneth; Woo, Kar-mun; Atie, Onome; Yurasits, Lauren et al. (2020): Performance of Abbott ID Now COVID-19 Rapid Nucleic Acid Amplification Test Using Nasopharyngeal Swabs Transported in Viral Transport Media and Dry Nasal Swabs in a New York City Academic Institution. In: *Journal of Clinical Microbiology* 58 (8). DOI: 10.1128/JCM.01136-20.
- Baum, Neil; Dichoso, Carmelo C.; Carlton, C. Eugene (1975): Blood urea nitrogen and serum creatinine. In: *Urology* 5 (5), S. 583–588. DOI: 10.1016/0090-4295(75)90105-3.
- Bavishi, Chirag; Bonow, Robert O.; Trivedi, Vrinda; Abbott, J. Dawn; Messerli, Franz H.; Bhatt, Deepak L. (2020): Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. In: *Progress in cardiovascular diseases* 63 (5), S. 682–689. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.

- Beauregard, Julie M.; Lyon, Jennifer A.; Slovis, Corey (2007): Using the literature to evaluate diagnostic tests: amylase or lipase for diagnosing acute pancreatitis? In: *JMLA* 95 (2), S. 121–126. DOI: 10.3163/1536-5050.95.2.121.
- Bisswanger, Hans (2012): Practical enzymology. 1st repr, 2nd, compl. rev. ed. Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Blirup-Jensen, S. (2001): Protein standardization III: Method optimization basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 39 (11), S. 1098–1109. DOI: 10.1515/CCLM.2001.175.
- Califf, Robert M. (2018): Biomarker definitions and their applications. In: *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 243 (3), S. 213–221. DOI: 10.1177/1535370217750088.
- Cao, Xiaoling; Yin, Rong; Albrecht, Helmut; Fan, Daping; Tan, Wenbin (2020a): Cholesterol: A new game player accelerating vasculopathy caused by SARS-CoV-2? In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 319 (1), E197-E202. DOI: 10.1152/ajpendo.00255.2020.
- Cao, Yinghao; Liu, Xiaoling; Xiong, Lijuan; Cai, Kailin (2020b): Imaging and Clinical Features of Patients With 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of medical virology* 47 (5), S. 1275–1280. DOI: 10.1002/jmv.25822.
- Carlino, Maria Viviana; Valenti, Natja; Cesaro, Flavio; Costanzo, Anita; Cristiano, Giovanna; Guarino, Mario; Sforza, Alfonso (2020): Predictors of Intensive Care Unit admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: *Monaldi Arch Chest Dis.* 90 (3). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1410.
- Carvalho, Joana R.; Verdelho Machado, Mariana (2018): New Insights About Albumin and Liver Disease. In: *Annals of hepatology* 17 (4), S. 547–560. DOI: 10.5604/01.3001.0012.0916.
- Chai, Xiaoqiang; Hu, Longfei; Zhang, Yan; Han, Weiyu; Lu, Zhou; Ke, Aiwu et al. (2020): Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. In: *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
- Chan, Lili; Chaudhary, Kumardeep; Saha, Aparna; Chauhan, Kinsuk; Vaid, Akhil; Baweja, Mukta et al. (2020): Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. In: *J Am Soc Nephrol* 32(1), S. 151–160. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090944.
- Chang, Hsiao-Ling; Chen, Kow-Tong; Lai, Shu-Kuan; Kuo, Hung-Wei; Su, Ih-Jen; Lin, Ruey S.; Sung, Fung-Chang (2006): Hematological and Biochemical Factors Predicting SARS Fatality in Taiwan. In: *Journal of the Formosan Medical Association* 105 (6), S. 439–450. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60183-2.
- Chen, Guang; Di Wu; Guo, Wei; Cao, Yong; Huang, Da; Wang, Hongwu et al. (2020a): Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. In: *The Journal of clinical investigation* 130 (5), S. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
- Chen, Nanshan; Zhou, Min; Dong, Xuan; Qu, Jieming; Gong, Fengyun; Han, Yang et al. (2020b): Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. In: *The Lancet* 395 (10223), S. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

- Chen, Xinyi; Yang, Yi; Huang, Min; Liu, Lili; Zhang, Xianxiang; Xu, Jing et al. (2020c): Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center. In: *Journal of medical virology* 92 (9), S. 1572–1579. DOI: 10.1002/jmv.25810.
- Cheng, Yichun; Luo, Ran; Wang, Kun; Zhang, Meng; Wang, Zhixiang; Dong, Lei et al. (2020): Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. In: *Kidney international* 97 (5), S. 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Cheung, Ka Shing; Hung, Ivan F. N.; Chan, Pierre P. Y.; Lung, K. C.; Tso, Eugene; Liu, Raymond et al. (2020): Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. In: *Gastroenterology* 159 (1), S. 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- Corman, Victor M.; Landt, Olfert; Kaiser, Marco; Molenkamp, Richard; Meijer, Adam; Chu, Daniel Kw et al. (2020): Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. In: *Euro surveillance* 25 (3). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- Deng, Pingji; Ke, Zunqiong; Ying, Binwu; Qiao, Bin; Yuan, Leyong (2020a): The diagnostic and prognostic role of myocardial injury biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 510, S. 186–190. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.018.
- Deng, Qing; Hu, Bo; Zhang, Yao; Wang, Hao; Zhou, Xiaoyang; Hu, Wei et al. (2020b): Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. In: *International Journal of Cardiology* 311, S. 116–121. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
- Diao, Bo; Wang, Chenhui; Wang, Rongshuai; Feng, Zeqing; Tan, Yingjun; Wang, Huiming et al. (2021): Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. In: *Nat Commun* 12 (1), S. 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.
- Drent, M.; Cobben, N. A.; Henderson, R. F.; Wouters, E. F.; van Diejen-Visser, M. (1996): Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. In: *The European respiratory journal* 9 (8), S. 1736–1742. DOI: 10.1183/09031936.96.09081736.
- European Commission directorate-general for health and food safety (2022): EU Common list of COVID-19 antigen tests. <https://health.ec.europa.eu>, zuletzt geprüft am 08.01.2023.
- Faloppi, Luca; Bianconi, Maristella; Memeo, Riccardo; Casadei Gardini, Andrea; Giampieri, Riccardo; Bittoni, Alessandro et al. (2016): Lactate Dehydrogenase in Hepatocellular Carcinoma: Something Old, Something New. In: *BioMed research international* 2016, S. 7196280. DOI: 10.1155/2016/7196280.
- Fan, Junli; Wang, Hui; Ye, Guangming; Cao, Xiaoling; Xu, Xianqun; Tan, Wenbin; Zhang, Yongxi (2020a): Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. In: *Metabolism: clinical and experimental* 107, S. 154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243.

- Fan, Zhenyu; Chen, Liping; Li, Jun; Cheng, Xin; Jingmao, Yang; Tian, Cheng et al. (2020b): Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. In: *Clinical gastroenterology and hepatology* 18 (7), S. 1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
- Fanali, Gabriella; Di Masi, Alessandra; Trezza, Viviana; Marino, Maria; Fasano, Mauro; Ascenzi, Paolo (2012): Human serum albumin: from bench to bedside. In: *Molecular aspects of medicine* 33 (3), S. 209–290. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002.
- Fehr, Anthony R.; Perlman, Stanley (2015): Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1282, S. 1–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Feng, Gong; Zheng, Kenneth I.; Yan, Qin-Qin; Rios, Rafael S.; Targher, Giovanni; Byrne, Christopher D. et al. (2020): COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. In: *Journal of clinical and translational hepatology* 8 (1), S. 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
- Ferrari, Davide; Motta, Andrea; Strollo, Marta; Banfi, Giuseppe; Locatelli, Massimo (2020a): Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 58 (7), S. 1095–1099. DOI: 10.1515/cclm-2020-0398.
- Ferrari, Davide; Sabetta, Eleonora; Ceriotti, Daniele; Motta, Andrea; Strollo, Marta; Banfi, Giuseppe; Locatelli, Massimo (2020b): Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. In: *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 91 (3), e2020003. DOI: 10.23750/abm.v91i3.9843.
- Feverly, Johan (2008): Bilirubin in clinical practice: a review. In: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 28 (5), S. 592–605. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x.
- Fink, Nicola; Rueckel, Johannes; Kaestle, Sophia; Schwarze, Vincent; Gresser, Eva; Hoppe, Boj et al. (2021): Evaluation of patients with respiratory infections during the first pandemic wave in Germany: characteristics of COVID-19 versus non-COVID-19 patients. In: *BMC infectious diseases* 21 (1), S. 167. DOI: 10.1186/s12879-021-05829-x.
- Fossati, P.; Ponti, M.; Paris, P.; Berti, G.; Tarengi, G. (1992): Kinetic colorimetric assay of lipase in serum. In: *Clinical chemistry* 38 (2), S. 211–215.
- Fraunberger, P.; Schaefer, S.; Werdan, K.; Walli, A. K.; Seidel, D. (1999): Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 37 (3), S. 357–362. DOI: 10.1515/CCLM.1999.059.
- Gandhi, Rajesh T.; Lynch, John B.; Del Rio, Carlos (2020): Mild or Moderate Covid-19. In: *The New England journal of medicine* 383 (18), S. 1757–1766. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249.
- Geng, Yong-Jian; Wei, Zhi-Yao; Qian, Hai-Yan; Huang, Ji; Lodato, Robert; Castriotta, Richard J. (2020): Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. In: *Cardiovascular Pathology*, S. 107228. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107228.
- Gordon, Jonathan S.; Wood, Chelsey T.; Luc, Jessica G. Y.; Watson, Ryan A.; Maynes, Elizabeth J.; Choi, Jae Hwan et al. (2020): Clinical implications of LDH isoenzymes in hemolysis

- and continuous-flow left ventricular assist device-induced thrombosis. In: *Artificial organs* 44 (3), S. 231–238. DOI: 10.1111/aor.13565.
- Goudot, Guillaume; Chocron, Richard; Augy, Jean-Loup; Gendron, Nicolas; Khider, Lina; Debuc, Benjamin et al. (2020): Predictive Factor for COVID-19 Worsening: Insights for High-Sensitivity Troponin and D-Dimer and Correlation With Right Ventricular Afterload. In: *Frontiers in medicine* 7, S. 586307. DOI: 10.3389/fmed.2020.586307.
- Green, Richard M.; Flamm, Steven (2002): AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. In: *Gastroenterology* 123 (4), S. 1367–1384. DOI: 10.1053/gast.2002.36061.
- Gressner, Axel M.; Arndt, Torsten (Hg.) (2017): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Living reference work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Grundy, S. M. (1991): George Lyman Duff Memorial Lecture. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. In: *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology* 11 (6), S. 1619–1635. DOI: 10.1161/01.atv.11.6.1619.
- Guan, Wei-Jie; Ni, Zheng-Yi; Hu, Yu; Liang, Wen-Hua; Ou, Chun-Quan; He, Jian-Xing et al. (2020): Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *The New England journal of medicine* 58 (4), S. 711–712. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Hachim, Mahmood Y.; Hachim, Ibrahim Y.; Naeem, Kashif Bin; Hannawi, Haifa; Salmi, Issa Al; Hannawi, Suad (2020): D-dimer, Troponin, and Urea Level at Presentation With COVID-19 can Predict ICU Admission: A Single Centered Study. In: *Frontiers in medicine* 7, S. 585003. DOI: 10.3389/fmed.2020.585003.
- Hamburg, Robert J.; Friedman, David L.; Perryman, M. Benjamin (1991): Metabolic and diagnostic significance of creatine kinase isoenzymes. In: *Trends in Cardiovascular Medicine* 1 (5), S. 195–200. DOI: 10.1016/1050-1738(91)90037-F.
- Han, Huan; Xie, Linlin; Liu, Rui; Yang, Jie; Liu, Fang; Wu, Kailang et al. (2020): Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. In: *Journal of medical virology* 92 (7), S. 819–823. DOI: 10.1002/jmv.25809.
- Hendgen-Cotta, Ulrike B.; Merx, Marc W.; Shiva, Sruti; Schmitz, Joel; Becher, Stefanie; Klare, Johann P. et al. (2008): Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (29), S. 10256–10261. DOI: 10.1073/pnas.0801336105.
- Holstege, Axel (2016): Erhöhte Leberwerte. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (22), S. 1640–1646. DOI: 10.1055/s-0042-100041.
- Hørder, M.; Elser, R. C.; Gerhardt, W.; Mathieu, M.; Sampson, E. J. (1990): International Federation of Clinical Chemistry (IFCC): Scientific Division, Committee on Enzymes. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP: creatine (N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2). IFCC Recommen-

- dation. In: *The Journal of automatic chemistry* 12 (1), S. 22–40. DOI: 10.1155/S1463924690000049.
- Hu, L. L.; Wang, W. J.; Zhu, Q. J.; Yang, L. (2020a): Novel coronavirus pneumonia related liver injury: etiological analysis and treatment strategy. In: *Chinese journal of hepatology* 28 (0), E001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.001.
- Hu, Xingzhong; chen, dong; Wu, Lianpeng; He, Guiqing; Ye, Wei (2020b): Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. In: *Clinica Chimica Acta* 510, S. 105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015.
- Hu, Xingzhong; chen, dong; Wu, Lianpeng; He, Guiqing; Ye, Wei (2020c): Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. In: *SSRN Journal*. DOI: 10.2139/ssrn.3544826.
- Huang, Chaolin; Wang, Yeming; Li, Xingwang; Ren, Lili; Zhao, Jianping; Hu, Yi et al. (2020): Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. In: *The Lancet* 395 (10223), S. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huijgen, H. J.; Sanders, G. T.; Koster, R. W.; Vreeken, J.; Bossuyt, P. M. (1997): The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. In: *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry* 35 (8), S. 569–579.
- Ismail, Ola Z.; Bhayana, Vipin (2017): Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? In: *Clinical Biochemistry* 50 (18), S. 1275–1280. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003.
- Izcovich, Ariel; Ragusa, Martín Alberto; Tortosa, Fernando; Lavena Marzio, María Andrea; Agnoletti, Camila; Bengolea, Agustín et al. (2020): Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. In: *PLoS ONE* 15 (11), e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955.
- Jefic, Dane; Lee, John W.; Jefic, Dijana; Savoy-Moore, Ruth T.; Rosman, Howard S. (2005): Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. In: *Chest* 128 (1), S. 288–295. DOI: 10.1378/chest.128.1.288.
- Ji, Hong-Long; Zhao, Runzhen; Matalon, Sadis; Matthay, Michael A. (2020): Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. In: *Physiological reviews* 100 (3), S. 1065–1075. DOI: 10.1152/physrev.00013.2020.
- Kermali, Muhammed; Khalsa, Raveena Kaur; Pillai, Kiran; Ismail, Zahra; Harky, Amer (2020): The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. In: *Life sciences*, S. 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
- Khovidhunkit, Weerapan; Kim, Min-Sun; Memon, Riaz A.; Shigenaga, Judy K.; Moser, Arthur H.; Feingold, Kenneth R.; Grunfeld, Carl (2004): Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. In: *Journal of lipid research* 45 (7), S. 1169–1196. DOI: 10.1194/jlr.R300019-JLR200.
- Kim, W. Ray; Flamm, Steven L.; Di Bisceglie, Adrian M.; Bodenheimer, Henry C. (2008): Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 47 (4), S. 1363–1370. DOI: 10.1002/hep.22109.

- Kluge, Stefan; Janssens, Uwe; Welte, Tobias; Weber-Carstens, Steffen; Schälte Gereon; Spinner, Christopher D. et al. (2021): Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Living Guideline. AWMF (113/001). Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html>, zuletzt geprüft am 12.10.2021.
- Koenig, Gerald; Seneff, Stephanie (2015): Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. In: *Disease markers* 2015, S. 818570. DOI: 10.1155/2015/818570.
- Kontou, Panagiota I.; Braliou, Georgia G.; Dimou, Niki L.; Nikolopoulos, Georgios; Bagos, Pantelis G. (2020): Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 10 (5), S. 319. DOI: 10.3390/diagnostics10050319.
- Kunutsor, Setor K. (2016): Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? In: *Liver international* 36 (12), S. 1723–1734. DOI: 10.1111/liv.13221.
- Kurapati, Rahul; Soos, Michael P. (2020): StatPearls. CPK-MB. Treasure Island (FL).
- Kwenandar, Felix; Japar, Karunia Valeriani; Damay, Vika; Hariyanto, Timotius Ivan; Tanaka, Michael; Lugito, Nata Pratama Hardjo; Kurniawan, Andree (2020): Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. In: *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 29, S. 100557. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100557.
- Lampón, Natalia; Hermida-Cadahia, Esperanza F.; Riveiro, Alberto; Tutor, J. Carlos (2012): Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation. In: *Annals of hepatology* 11 (3), S. 356–363.
- Lassus, Johan; Harjola, Veli-Pekka (2012): Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. In: *Heart failure reviews* 17 (2), S. 251–261. DOI: 10.1007/s10741-011-9242-6.
- Lau, Wei Ling; Vaziri, Nosratola D. (2017): Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 131 (1), S. 3–12. DOI: 10.1042/CS20160203.
- Lhotta, K.; Kronenberg, F.; Mayer, G. (2005): Errechnete Nierenfunktion: Nutzen und Problematik der MDRD-Formel. In: *Dtsch med Wochenschr* 130 (36), S. 2021–2024. DOI: 10.1055/s-2005-872623.
- Li, Jie; Fan, Jian-Gao (2020): Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. In: *Journal of clinical and translational hepatology* 8 (1), S. 13–17. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00019.
- Li, Xiaowei; Geng, Manman; Peng, Yizhao; Meng, Liesu; Lu, Shemin (2020a): Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. In: *Journal of Pharmaceutical Analysis* 10 (2), S. 102–108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- Li, Yan; Yang, Shuang; Peng, Ding; Zhu, Hong-Ming; Li, Bang-Yi; Yang, Xiaojiao et al. (2020b): Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. In: *WJCC* 8 (20), S. 4726–4734. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726.
- Li, Zhen; Wu, Ming; Yao, Jiwei; Guo, Jie; Liao, Xiang; Song, Siji et al. (2020c): Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. In: *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.08.20021212.
- Lippi, Giuseppe; Ferrari, Anna; Gandini, Giorgio; Gelati, Matteo; Lo Cascio, Claudia; Salvagno, Gian Luca (2017): Analytical evaluation of the new Beckman Coulter Access high sensi-

- vity cardiac troponin I immunoassay. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 56 (1), S. 157–161. DOI: 10.1515/cclm-2017-0350.
- Liu, Furong; Long, Xin; Zhang, Bixiang; Zhang, Wanguang; Chen, Xiaoping; Zhang, Zhanguo (2020a): ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. In: *Clinical gastroenterology and hepatology* 18 (9), 2128-2130.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
- Liu, Rui; Ma, Qingfeng; Han, Huan; Su, Hanwen; Liu, Fang; Wu, Kailang et al. (2020b): The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 58 (7), S. 1121–1124. DOI: 10.1515/cclm-2020-0220.
- Lomoro, Pascal; Verde, Francesco; Zerboni, Filippo; Simonetti, Igino; Borghi, Claudia; Fachinetti, Camilla et al. (2020): COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. In: *European journal of radiology open* 7, S. 100231. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100231.
- Lu, Roujian; Zhao, Xiang; Li, Juan; Niu, Peihua; Yang, Bo; Wu, Honglong et al. (2020): Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. In: *The Lancet* 395 (10224), S. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Luchner, A.; Holmer, S.; Schunkert, H.; Riegger, G. (2003): Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. In: *deutsches Ärzteblatt* 100, 2003 (50), S. 2577–2583.
- Lv, Zhihua; Wang, Wei; Qiao, Bin; Cui, Xianghua; Feng, Yong; Chen, Lang et al. (2021): The prognostic value of general laboratory testing in patients with COVID-19. In: *Journal of clinical laboratory analysis* 35 (2), e23668. DOI: 10.1002/jcla.23668.
- MacDonald, Clayton; Desruisseaux, Claudine; Eckbo, Eric; Li, Lisa; Locher, Kerstin; Wong, Titus et al. (2022): Abbott ID NOW™ COVID-19 assay: do not discard the swab. In: *Diagnostic microbiology and infectious disease* 105 (4), S. 115832. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115832.
- Mackay, Ian M.; Arden, Katherine E.; Nitsche, Andreas (2002): Real-time PCR in virology. In: *Nucleic Acids Res* 30 (6), S. 1292–1305. DOI: 10.1093/nar/30.6.1292.
- Mair, Johannes; Lindahl, Bertil; Hammarsten, Ola; Müller, Christian; Giannitsis, Evangelos; Huber, Kurt et al. (2018): How is cardiac troponin released from injured myocardium? In: *European heart journal. Acute cardiovascular care* 7 (6), S. 553–560. DOI: 10.1177/2048872617748553.
- Mardani, Rajab; Ahmadi Vasmehjani, Abbas; Zali, Fatemeh; Gholami, Alireza; Mousavi Nasab, Seyed Dawood; Kaghazian, Hooman et al. (2020): Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. In: *Archives of Academic Emergency Medicine* 8 (1).

- McNabb-Baltar, Julia; Jin, David X.; Grover, Amit S.; Redd, Walker D.; Zhou, Joyce C.; Hathorn, Kelly E. et al. (2020): Lipase Elevation in Patients With COVID-19. In: *The American journal of gastroenterology* 115 (8), S. 1286–1288. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000732.
- Miller, Michael; Stone, Neil J.; Ballantyne, Christie; Bittner, Vera; Criqui, Michael H.; Ginsberg, Henry N. et al. (2011): Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation* 123 (20), S. 2292–2333. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726.
- Moriyama, Takanori; Tamura, Shogo; Nakano, Keiichi; Otsuka, Kohei; Shigemura, Masahiko; Honma, Naoyuki (2015): Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. In: *Biochimica et biophysica acta* 1854 (6), S. 658–667. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.10.015.
- Muniraj, Thiruvengadam; Dang, Saurabh; Pitchumoni, Capecomorin S. (2015): Pankreatitis or not?—Elevated lipase and amylase in ICU patients. In: *Journal of critical care* 30 (6), S. 1370–1375. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2015.08.020.
- Nakajima, Kento; Abe, Takeru; Saji, Ryo; Ogawa, Fumihiko; Taniguchi, Hayato; Yamaguchi, Keishi et al. (2020): Serum cholinesterase on admission as a predictor of COVID-19 pneumonia severity and mortality. In: *Preprint from Research Square*. DOI: 10.21203/rs.3.rs-47469/v1.
- NIH (2021): What's new | COVID-19 Treatment Guidelines. Online verfügbar unter <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>, zuletzt aktualisiert am 09.03.2021, zuletzt geprüft am 30.03.2021.
- Ono, Shiro; Kurata, Chikara; Nishimura, Nobushiro; Kawashima, Hiromasa; Yoneima, Ryo; Tai, Yoshiaki et al. (2019): Importance Of Laboratory Detection Of Macro-Aspartate Amino-transferase. In: *International journal of general medicine* 12, S. 433–436. DOI: 10.2147/IJGM.S224281.
- Osuna-Ramos, Juan Fidel; Rendon Aguilar, Horacio; de Jesus-Gonzalez; Adrian, Luis; Reyes Ruiz, Jose Manuel; Espinoza Ortega, Arely Montserrat et al. (2020): Serum lipid profile changes and their clinical diagnostic significance in COVID-19 Mexican Patients. In: *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.08.24.20169789.
- Oudit, G. Y.; Kassiri, Z.; Jiang, C.; Liu, P. P.; Poutanen, S. M.; Penninger, J. M.; Butany, J. (2009): SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. In: *European journal of clinical investigation* 39 (7), S. 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
- Ouyang, Song-Mao; Zhu, Hong-Quan; Xie, Ying-Na; Zou, Zhi-Sheng; Zuo, Hui-Min; Rao, Yun-Wei et al. (2020): Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. In: *BMC Infect Dis* 20 (1), S. 952. DOI: 10.1186/s12879-020-05678-0.
- Pohanka, M. (2013): Butyrylcholinesterase as a biochemical marker. In: *Bratislavské lekárske listy* 114 (12), S. 726–734. DOI: 10.4149/bll_2013_153.

- Pratt, D. S.; Kaplan, M. M. (2000): Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. In: *The New England journal of medicine* 342 (17), S. 1266–1271. DOI: 10.1056/NEJM200004273421707.
- Qu, Jian; Zhu, Hai-Hong; Huang, Xue-Jian; He, Ge-Fei; Liu, Ji-Yang; Huang, Juan-Juan et al. (2021): Abnormal Indexes of Liver and Kidney Injury Markers Predict Severity in COVID-19 Patients. In: *IDR* 14, S. 3029–3040. DOI: 10.2147/IDR.S321915.
- Radenkovic, Dina; Chawla, Shreya; Pirro, Matteo; Sahebkar, Amirhossein; Banach, Maciej (2020): Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? In: *Journal of clinical medicine* 9 (6). DOI: 10.3390/jcm9061909.
- Renz, Harald (2009): *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*. Berlin: de Gruyter.
- RKI (2021): Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=4E140F5882A761C84B195EC18D103C22.internet051?nn=2386228#doc13776792bodyText1, zuletzt aktualisiert am 12.10.2021, zuletzt geprüft am 12.10.2021.
- Rompianesi, Gianluca; Hann, Angus; Komolafe, Oluyemi; Pereira, Stephen P.; Davidson, Brian R.; Gurusamy, Kurinchi Selvan (2017): Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD012010. DOI: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
- Ronco, Claudio; Reis, Thiago (2020): Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. In: *Nature reviews. Nephrology*. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7.
- Rotenberg, Z.; Weinberger, I.; Davidson, E.; Fuchs, J.; Harell, D.; Agmon, J. (1990): Alterations in total lactate dehydrogenase and its isoenzyme-5 in hepatic disorders. In: *Annals of clinical and laboratory science* 20 (4), S. 268–273.
- Saad, Mustafa; Omrani, Ali S.; Baig, Kamran; Bahloul, Abdelkarim; Elzein, Fatehi; Matin, Mohammad Abdul et al. (2014): Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. In: *IJID* 29, S. 301–306. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
- Saenger, Amy K.; Rodriguez-Fraga, Olaia; Ler, Ranka; Ordonez-Llanos, Jordi; Jaffe, Allan S.; Goetze, Jens Peter; Apple, Fred S. (2017): Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. In: *Clinical chemistry* 63 (1), S. 351–358. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263749.
- Salameh, Jean-Paul; Leeflang, Mariska Mg; Hooft, Lotty; Islam, Nayaar; McGrath, Trevor A.; van der Pol, Christian B. et al. (2020): Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 9, CD013639. DOI: 10.1002/14651858.CD013639.pub2.
- Santarpia, Lidia; Grandone, Ilenia; Contaldo, Franco; Pasanisi, Fabrizio (2013): Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. In: *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 4 (1), S. 31–39. DOI: 10.1007/s13539-012-0083-5.

- Sethuraman, Nandini; Jeremiah, Sundararaj Stanleyraj; Ryo, Akihide (2020): Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. In: *JAMA* 323 (22), S. 2249–2251. DOI: 10.1001/jama.2020.8259.
- Sharma, Ujjawal; Pal, Deeksha; Prasad, Rajendra (2014): Alkaline phosphatase: an overview. In: *Indian journal of clinical biochemistry* 29 (3), S. 269–278. DOI: 10.1007/s12291-013-0408-y.
- Shi, Shaobo; Qin, Mu; Cai, Yuli; Liu, Tao; Shen, Bo; Yang, Fan et al. (2020): Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. In: *European heart journal* 41 (22), S. 2070–2079. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
- Skevaki, Chrysanthi; Fragkou, Paraskevi C.; Cheng, Chongsheng; Xie, Min; Renz, Harald (2020): Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. In: *The Journal of infection* 81 (2), S. 205–212. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.039.
- Soeters, Peter B.; Wolfe, Robert R.; Shenkin, Alan (2019): Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. In: *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 43 (2), S. 181–193. DOI: 10.1002/jpen.1451.
- Sonnweber, Thomas; Sahanic, Sabina; Pizzini, Alex; Luger, Anna; Schwabl, Christoph; Sonnweber, Bettina et al. (2020): Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. In: *The European respiratory journal* 57 (4), 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- Sorokin, Alexey; Brown, Jennifer L.; Thompson, Paul D. (2007): Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. In: *Atherosclerosis* 194 (2), S. 293–299. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.036.
- Stegeman, Inge; Ochodo, Eleanor A.; Guleid, Fatuma; Holtman, Gea A.; Yang, Bada; Davenport, Clare et al. (2020): Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11 (11), CD013787. DOI: 10.1002/14651858.CD013787.
- Su, Hua; Yang, Ming; Wan, Cheng; Yi, Li-Xia; Tang, Fang; Zhu, Hong-Yan et al. (2020): Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. In: *Kidney international* 98 (1), S. 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- Su, Shuo; Wong, Gary; Shi, Weifeng; Liu, Jun; Lai, Alexander C. K.; Zhou, Jiyong et al. (2016): Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. In: *Trends in Microbiology* 24 (6), S. 490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
- Tang, Chong; Zhang, Keshi; Wang, Wenlong; Pei, Zheng; Liu, Zheng; Yuan, Ping et al. (2020): Clinical Characteristics of 20,662 Patients with COVID-19 in mainland China: A Systemic Review and Meta-analysis. In: *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.18.20070565.
- Tersalvi, Gregorio; Vicenzi, Marco; Calabretta, Davide; Biasco, Luigi; Pedrazzini, Giovanni; Winterton, Dario (2020): Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. In: *Journal of cardiac failure* 26 (6), S. 470–475. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
- Thell, Rainer; Zimmermann, Jascha; Szell, Marton; Tomez, Sabine; Eisenburger, Philip; Haugk, Moritz et al. (2021): Standard blood laboratory values as a clinical support tool to distin-

- guish between SARS-CoV-2 positive and negative patients. In: *Sci Rep* 11 (1), S. 9365. DOI: 10.1038/s41598-021-88844-x.
- Thomas, Lothar (2012): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges.
- Toffaletti, John G.; McDonnell, Elizabeth H. (2008): Variation of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. In: *Clinica Chimica Acta* 395 (1-2), S. 115–119. DOI: 10.1016/j.cca.2008.05.020.
- Uchino, Shigehiko (2010): Creatinine. In: *Current opinion in critical care* 16 (6), S. 562–567. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833ea7f3.
- Urbschat, Anja; Obermüller, Nicholas; Haferkamp, Axel (2011): Biomarkers of kidney injury. In: *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 16 Suppl 1, S22-30. DOI: 10.3109/1354750X.2011.587129.
- Vallabhajosyula, Saarwaani; Wang, Zhen; Murad, M. Hassan; Vallabhajosyula, Shashaank; Sundaragiri, Pranathi R.; Kashani, Kianoush et al. (2020): Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes* 4 (1), S. 50–64. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.008.
- van Leeuwen, Henk J.; Heezius, Eric C. J. M.; Dallinga, Geesje M.; van Strijp, Jos A. G.; Verhoef, Jan; van Kessel, Kok P. M. (2003): Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. In: *Critical care medicine* 31 (5), S. 1359–1366. DOI: 10.1097/01.CCM.0000059724.08290.51.
- Vanek, Trey; Kohli, Arpan (2020): StatPearls. Biochemistry, Myoglobin. Treasure Island (FL).
- Vygen-Bonnet, Sabine; Koch, Judith; Bogdan, Christian; Harder, Thomas; Heininger, Ulrich; Kling, Kerstin et al. (2020): Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. DOI: 10.25646/7755.2.
- Wallimann, Theo; Tokarska-Schlattner, Malgorzata; Neumann, Dietbert; Epand, Richard M.; Epand, Raquel F.; Andres, Robert H. et al. (2007): The Phosphocreatine Circuit: Molecular and Cellular Physiology of Creatine Kinases, Sensitivity to Free Radicals, and Enhancement by Creatine Supplementation: Wiley.
- Wang, Dan; Li, Ruifang; Wang, Juan; Jiang, Qunqun; Gao, Chang; Yang, Juan et al. (2020a): Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. In: *BMC infectious diseases* 20 (1), S. 519. DOI: 10.1186/s12879-020-05242-w.
- Wang, Dawei; Hu, Bo; Hu, Chang; Zhu, Fangfang; Liu, Xing; Zhang, Jing et al. (2020b): Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. In: *JAMA* 323 (11), S. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang, Fan; Wang, Haizhou; Fan, Junli; Zhang, Yongxi; Wang, Hongling; Zhao, Qiu (2020c): Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. In: *Gastroenterology* 159 (1), S. 367–370. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
- Wang, Hao; Yuan, Zixuan; Pavel, Mahmud Arif; Hansen, Scott (2020d): The role of high cholesterol in age related COVID19 lethality. In: *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.05.09.086249.

- Wang, Hongkai; Ran, Jianhua; Jiang, Tao (2014): Urea. In: *Sub-cellular biochemistry* 73, S. 7–29. DOI: 10.1007/978-94-017-9343-8_2.
- Wei, Congwen; Wan, Luming; Zhang, Yanhong; Fan, Chen; Yan, Qiulin; Yang, Xiaoli et al. (2020a): Cholesterol Metabolism--Impact for SARS-CoV-2 Infection Prognosis, Entry, and Antiviral Therapies. In: *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.16.20068528.
- Wei, Xiuqi; Zeng, Wenjuan; Su, Jingyu; Wan, Huimin; Yu, Xinqin; Cao, Xiaoling et al. (2020b): Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. In: *Journal of clinical lipidology* 14 (3), S. 297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
- WHO (2021a): COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Online verfügbar unter <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2021>, zuletzt geprüft am 12.12.2021.
- WHO (2021b): COVID-19 Clinical management: living guidance. Online verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, zuletzt aktualisiert am 27.03.2021, zuletzt geprüft am 30.03.2021.
- WHO (2023): Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Online verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>, zuletzt geprüft am 04.03.2023.
- WHO-China Joint Mission (2020): Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Online verfügbar unter <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>, zuletzt geprüft am 16.08.2021.
- Wikramaratna, Paul S.; Paton, Robert S.; Ghafari, Mahan; Lourenço, José (2020): Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. In: *Euro Surveill* 25 (50), 2000568. DOI: 10.1101/2020.04.05.20053355.
- Woloshin, Steven; Patel, Neeraj; Kesselheim, Aaron S. (2020): False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. In: *The New England journal of medicine* 383 (6), e38. DOI: 10.1056/NEJMp2015897.
- Wu, Chaomin; Hu, Xianglin; Song, Jianxin; Du, Chunling; Xu, Jie; Yang, Dong et al. (2020): Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589.
- Würzburg, U.; Hennrich, N.; Lang, H.; Prellwitz, W.; Neumeier, D.; Knedel, M. (1976): Bestimmung der Aktivität von Creatinkinase MB im Serum unter Verwendung inhibierender Antikörper. In: *Klinische Wochenschrift* 54 (8), S. 357–360. DOI: 10.1007/BF01469790.
- Wyss, M.; Kaddurah-Daouk, R. (2000): Creatine and creatinine metabolism. In: *Physiological reviews* 80 (3), S. 1107–1213. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107.
- Xu, Ling; Liu, Jia; Lu, Mengji; Yang, Dongliang; Zheng, Xin (2020a): Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. In: *Liver international* 40 (5), 998-1004. DOI: 10.1111/liv.14435.
- Xu, Xi; Yu, Chengcheng; Qu, Jing; Zhang, Lieguang; Jiang, Songfeng; Huang, Deyang et al. (2020b): Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-

2. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 47 (5), S. 1275–1280. DOI: 10.1007/s00259-020-04735-9.
- Yang, Jing; Zheng, Ya; Gou, Xi; Pu, Ke; Chen, Zhaofeng; Guo, Qinghong et al. (2020): Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. In: *IJID* 94, S. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Younes, Nadin; Al-Sadeq, Duaa W.; Al-Jighefee, Hadeel; Younes, Salma; Al-Jamal, Ola; Daas, Hanin I. et al. (2020): Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. In: *Viruses* 12 (6), S. 582. DOI: 10.3390/v12060582.
- Yu, Haitao; Li, Danyang; Deng, Zhaogui; Yang, Zengwei; Cai, Jing; Jiang, Lili et al. (2020): Total Protein as a Biomarker for Predicting Coronavirus Disease-2019 Pneumonia. In: *SSRN Journal*. DOI: 10.2139/ssrn.3551289.
- Zakowski, J. J.; Bruns, D. E. (1985): Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 21 (4), S. 283–322. DOI: 10.3109/10408368509165786.
- Zhang, Xiao-Jing; Cheng, Xu; Yan, Zhen-Zhen; Fang, Jing; Wang, Xiaozhan; Wang, Weijun et al. (2018): An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. In: *Nature medicine* 24 (1), S. 73–83. DOI: 10.1038/nm.4451.
- Zhang, Yafei; Zheng, Liang; Liu, Lan; Zhao, Mengya; Xiao, Jun; Zhao, Qiu (2020): Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. In: *Liver international* 40 (9), S. 2095–2103. DOI: 10.1111/liv.14455.
- Zhao, Dahai; Yao, Feifei; Wang, Lijie; Zheng, Ling; Gao, Yongjun; Ye, Jun et al. (2020a): A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. In: *Clinical Infectious Diseases* 71 (15), S. 756–761. DOI: 10.1093/cid/ciaa247.
- Zhao, Guolian; Su, Yingying; Sun, Xiaomeng; Cui, Xiaoli; Dang, Liyun; Zhao, Lijuan et al. (2020b): A comparative study of the laboratory features of COVID-19 and other viral pneumonias in the recovery stage. In: *Journal of clinical laboratory analysis* 34 (10), e23483. DOI: 10.1002/jcla.23483.
- Zhao, Xin; Lei, Zehua (2020): The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Liver Injury in China: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Medicine (Baltimore)* 100 (4), e24369. DOI: 10.1101/2020.05.03.20089557.
- Zhou, Fei; Yu, Ting; Du, Ronghui; Fan, Guohui; Liu, Ying; Liu, Zhibo et al. (2020): Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. In: *The Lancet* 395 (10229), S. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Zi, Mengting; Xu, Yuekang (2018): Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. In: *Immunology letters* 196, S. 80–90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
- Ziegler, A.; König, I. R.; Schulz-Knappe, P. (2013): Challenges in planning and conducting diagnostic studies with molecular biomarkers. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (19), e2-24. DOI: 10.1055/s-0032-1327406.

Zinellu, Angelo; Mangoni, Arduino A. (2022): Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of nephrology* 35 (1), S. 59–68. DOI: 10.1007/s40620-021-01139-2.

Anhang

Tabelle 37: Deskriptive Analyse der Unterschiede zwischen COVID-19 Positiven auf Intensivstation und Normalstation (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test und Fischer-exakt Test, IQR: Interquartilbereich, BMI: Body-Maß-Index, SpO2: Sauerstoffsättigung, RL: Raumluft, AF: Atemfrequenz)

Parameter	Normalstation (6)		Intensivstation (18)		p-Werte
	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	Median/ Anzahl in % (N)	IQR	
Alter (in Jahren)	65.5	56.50- 79.00	66.00	54.00- 73.50	0.738
Geschlecht		3m/3w		16m/2w	0.078
Größe (in cm)	160.00	159.00- 178.50	175.00	168.00- 185.00	0.114
Gewicht (in kg)	95.00	67.50- 108.00	92.00	78.00- 100.00	0.930
BMI (in kg/m2)	33.70	26.63- 35.60	27.75	26.17- 32.87	0.315
Aufenthaltsdauer (in Tagen)	17.00	11.75- 20.25	29.00	21.00- 42.50	0.011
verstorben <u>bei Aufnahme</u>		0% (0)		33,33% (6)	0.277
HF (in bpm)	78.00	75.50- 91.75	84.50	75.50- 98.50	0.483
Systole (in mmHg)	130.00	122.75- 149.75	139.00	129.50- 163.75	0.357
Diastole (in mmHg)	79.00	63.50- 87.50	73.50	61.25- 86.00	0.579
SpO2 (in%) un- ter:	95.00	93.25- 97.25	93.00	88.00- 96.75	0.300
-RL		100% (6)		44,44% (8)	0.061
-O2-Bedarf		0% (0)		38,88% (7)	0.061
AF (/min)	19.00	14.00- 22.25	20.00	17.50- 31.50	0.172
Temperatur (in °C)	37.35	36.95- 38.75	37.00	36.17- 37.75	0.196

Tabelle 38: Übersicht Symptome, Vorerkrankungen und Behandlungsstrategien (Vergleiche erfolgten mittels Fischer-exakt Test, AG: Atemgeräusch, AZ: Allgemeinzustand, art. Hypertonie: arterielle Hypertonie, chron. Kardial: chronisch kardial, KHK: kardiale Herzerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, NIV: nicht invasive Beatmung, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung)

Parameter	Gesamt	Covid negativ (22)	Covid positiv (24)	p-Werte
<u>Auskultationsbefunde</u>				
normal	37,5% (15/40)	36,4% (7/22)	38,8% (7/18)	1.00
Rasselgeräusche	52,5% (21/40)	59,1% (13/22)	44,4% (8/18)	0.525
vermindertes AG	17,5% (7/40)	22,7% (5/22)	11,1% (2/18)	0.427
Sonstige Auskultation	15,0% (6/40)	18,2% (4/22)	11,1% (2/18)	0.673
<u>Symptome</u>				
Fieber	54,5% (24/44)	63,6% (14/22)	45,5% (10/22)	0.364
Husten	46,5% (20/43)	45,5% (10/22)	47,6% (10/21)	1.00
Dyspnoe	59,1% (26/44)	63,6% (14/22)	54,5% (12/22)	0.760
abdominelle Schmerzen	6,82% (3/44)	9,09% (2/22)	4,55% (1/22)	1.00
Übelkeit/ Erbrechen	13,6% (6/44)	13,6% (3/22)	13,6% (3/22)	1.00
Diarrhoe	11,4% (6/44)	0% (0/22)	22,7% (5/22)	0.048
Cephalgien	4,55% (2/44)	4,55% (1/22)	4,55% (1/22)	1.00
Abgeschlagenheit	11,4% (5/44)	13,6% (3/22)	9,09% (2/22)	1.00
Myalgien	6,82% (3/44)	4,55% (1/22)	9,09% (2/22)	1.00
Tachykardie	2,27% (1/44)	4,55% (1/22)	0% (0/22)	1.00
Ödeme	11,4% (5/44)	22,7% (5/22)	0% (0/22)	0.048
AZ-Verschlechterung	22,7% (10/44)	18,2% (4/22)	27,3% (6/22)	0.721
sonstige Symptome	45,5% (20/44)	45,5% (10/22)	45,5% (10/22)	1.00
<u>Vorerkrankungen</u>				
Diabetes	20,00% (9/45)	9,09% (2/22)	30,4% (7/23)	0.135
Art. Hypertonie	64,44% (29/45)	63,6% (14/22)	65,2% (15/23)	1.00
Adipositas	38,64% (17/44)	25,0% (5/20)	50,0% (12/24)	0.124
Dyslipoproteinämie	13,33% (6/45)	9,09% (2/22)	17,4% (4/23)	0.665
<u>kardiale Vorerkrankungen</u>				
- Chron.-Kardial	37,78% (17/45)	45,5% (10/22)	30,4% (7/23)	0.365

- KHK	22,22% (10/45)	31,8% (7/22)	13,0% (3/23)	0.165
- pAVK	4,44% (2/45)	9,09% (2/22)	0% (0/23)	0.233
Parameter	Gesamt	Covid negativ (22)	Covid positiv (24)	p-Werte
<u>pulmonale Vorerkrankungen</u>				
- COPD	8,89% (4/45)	18,2% (4/22)	0% (0/23)	0.049
- Asthma	2,22% (1/45)	0% (0/22)	4,35% (1/23)	1.00
- sonstige	24,44% (11/45)	36,4% (8/22)	13,0% (3/23)	0.091
renale Vorerkrankungen	22,22% (10/45)	31,8% (7/22)	13,0% (3/23)	0.165
hepatische Vorerkrankungen	11,11% (5/45)	13,6% (3/22)	8,7% (2/23)	0.665
Erkr.d.rheum.Formenkreises	4,44% (2/45)	4,6% (1/22)	4,34% (1/23)	1.00
Neurologisch/Neuromuskulär	33,33% (15/45)	31,8% (7/22)	34,8% (8/23)	1.00
Tumorerkrankung	24,44% (11/45)	27,3% (6/22)	21,7% (5/23)	0.738
sonst. Immunsuppression	15,15% (7/45)	13,6% (3/22)	17,4% (4/23)	1.00
<u>Komplikationen im Krankenhaus</u>				
Resp.-Pulmonale Komplikationen	82,2% (37/45)	77,3% (17/22)	87,0% (20/23)	0.459
Infektionen/Sepsis	81,8% (36/44)	86,4% (19/22)	77,3% (17/22)	0.698
Organdysfunktion	60,0% (27/45)	45,5% (10/22)	73,9% (17/23)	0.071
Elektrolytentgleisung	48,9% (22/45)	45,5% (10/22)	52,2% (12/23)	0.768
<u>Behandlungsstrategien</u>				
NIV	65,9% (29/44)	66,7% (14/21)	65,2% (15/23)	1.00
invasive Beatmung	34,8% (16/46)	22,7% (5/22)	45,8% (11/24)	0.129
Bauchlagerung	27,9% (12/43)	4,55% (1/22)	52,8% (11/21)	0.000
Katecholamine	42,2% (19/45)	22,7% (5/22)	60,9% (14/23)	0.016
Antibiose	86,4% (38/44)	86,4% (19/22)	86,4% (19/22)	1.00
ECMO	2,27% (1/44)	0% (0/22)	4,45% (1/22)	1.00
Dialyse	20,9% (9/43)	9,09% (2/22)	33,3% (7/21)	0.069

Tabelle 39: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven und negativen Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test; Harnstoff Legende: W 19- 49 Jahre > 40 mg/dl, W > 50 Jahre > 43 mg/dl; M 19- 49 Jahre > 44 mg/dl, M > 50 Jahre > 55 mg/dl; NT-Pro-BNP Legende: W 19-44 Jahre: > 130 pg/ml, W 45- 54 Jahre > 249 pg/ml, W 55- 64 Jahre > 287 pg/ml, W 65-74 Jahre > 301 pg/ml, W > 75 Jahre > 738 pg/ml; M 19- 44 Jahre > 85,8 pg/ml, M 45- 54 Jahre > 121 pg/ml, M 55- 64 Jahre > 210 pg/ml, M 65- 74 Jahre > 376 pg/ml, M > 75 Jahre > 486 pg/ml; IQR: Interquartilbereich)

erster Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
ALB w/m <30-50 g/l	9.09 % (2/22)		16.67% (4/24)		
Median g/l	36.00	30.75- 40.00	34.50	30.50- 39.00	0.440
AP w/m > 130 U/L	13.64% (3/22)		4.17% (1/24)		
Median U/L	86.00	65.50- 115.00	69.00	52.00 - 90.00	0.054
Cholesterin >200 mg/dl	18.18% (4/22)		9.52% (2/21)		
Median mg/dl	156.00	137.75- 182.00	137.77	107.00- 164.50	0.06
CK-MB w/m >24 U/L	25.00% (1/4)		25.00% (4/16)		
Median U/L	19.00	16.75- 38.50	18.50	16.50- 25.25	0.669
CYS C w/m >0,62-1,11 mg/dl	66.67% (14/21)		68.42% (13/19)		
Median mg/dl	1.28	1.01- 1.79	1.28	0.96- 2.63	0.635
GGT w>40, m>60 U/L	31.82% (7/22)		50.00% (12/24)		
Median U/L	34.00	18.50- 51.00	54.00	19.75- 89.50	0.153
GFR aus MDRD Formel	27.27% (6/22)		33.33% (8/24)		
Median ml/min	79.00	48.00- 90.50	77.00	61.25- 97.50	0.725
Harnstoff (siehe Legende)	36,36% (8/22)		29,17% (7/24)		
Median mg/dl	44.50	33.50- 62.25	37.50	25.00- 57.50	0.267
Hs TNI >15,8 ng/l	50.00% (11/22)		33.33% (8/24)		
Median ng/l	14.70	7.22- 29.67	12.10	5.60- 27.15	0.658
Kreatinin w>0,95, m>1,17 mg/dl	36.36% (8/22)		20.83% (5/24)		
Median mg/dl	0.98	0.70- 1.17	0.91	0.74- 1.13	0.137
LDL w/m >115 mg/dl	18.18% (4/22)		14.28% (3/21)		

Median mg/dl	98.00	89.25- 107.50	94.00	71.50- 111.50	0.437
erster Parameter	COVID-19 negativ (22)		COVID-19 positiv (24)		
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	p-Wert
Myo w> 58, m> 67 µg/l	28.57% (6/21)		47.62% (10/21)		
Median µg/l	35.00	25.00- 64.50	51.00	32.50- 329.50	0.068
NT-Pro-BNP siehe Legende	68.18% (15/22)		50.00% (12/24)		
Median pg/ml	1029.00	104.75- 3827.50	329.50	196.50- 471.75	0.129
PCHE w<3930, m<4620 U/L	13.64% (3/22)		20.83% (5/24)		
Median U/L	5727.00	4714.00- 6711.50	5964.00	4948.75- 6459.25	0.725
tBili w/m >1,2 mg/dl	13.64% (3/22)		8.33% (2/24)		
Median mg/dl	0.555	0.44- 0.89	0.645	0.49- 0.86	0.605
tP w/m <83 g/l	27.27% (6/22)		62.5% (15/24)		
Median g/l	70.50	60.00- 73.00	63.50	62.00- 67.75	0.080
Triglyc w/m >150mg/dl	27.27% (6/22)		29.16% (7/24)		
Median mg/dl	107.00	73.75- 153.75	113.50	86.75- 162.50	0.361

Tabelle 40: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Patienten auf Intensivstation und Normalstation (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test; IQR: Interquartilbereich)

erster Parameter	COVID-19 Intensivstation (18)		COVID-19 Normalstation (6)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
Albumin w/m <30-50 g/l	22.22% (4/18)		0.00% (0/6)		
Median g/l	33.50	29.75- 39.00	38.50	33.75- 39.50	0.177
ALT w>35, m>50 U/L	44.44% (8/18)		16.67% (1/6)		
Median U/L	46.50	28.00- 67.50	35.00	13.50- 48.50	0.224
Amylase 13-53 U/L	23.53% (4/17)		50.00% (3/6)		
Median U/L	38.00	21.00- 55.50	30.50	13.75- 66.25	0.658
AP w/m> 130 U/L	5.55% (1/18)		0.00% (0/6)		
Median U/L	64.50	50.75- 88.50	86.00	55.50- 94.25	0.378
Cholesterin >200 mg/dl	6.66% (1/15)		16.66% (1/6)		
Median mg/dl	131.00	104.00- 162.00	164.00	132.25- 179.75	0.087
CK w>145, m>171 U/L	55.55% (10/18)		16.67% (1/6)		
Median U/L	308.50	84.75- 716.25	99.99	61.00- 134.75	0.134
CK-MB w/m >24 U/L	26.67% (4/15)		0.00% (0/0) da fehlende Werte		
Median U/L	19.00	16.00- 26.00	18.00	fehlend	0.662
CYS C w/m>0,62-1,11 mg/dl	76.92% (10/13)		50.00% (3/6)		
Median mg/dl	2.05	1.10- 3.37	1.06	0.95- 1.24	0.087
GGT w>40, m>60 U/L	44.44% (8/18)		66.67% (4/6)		
Median U/L	52.00	21.25- 94.50	59.00	17.50- 74.50	0.673
GFR aus MDRD Formel	33.33% (6/18)		33.33% (2/6)		
Median ml/min	75.00	43.25- 94.50	83.00	67.75- 111.50	0.343
HDL w <50, m <40 mg/dl	93.33% (14/15)		83.33% (5/6)		
Median mg/dl	27.00	23.00- 33.00	35.50	24.50- 45.25	0.172
Kreatinin w>0,95, m>1,17 mg/dl	27.77% (5/18)		0.00% (0/6)		
Median mg/dl	1.01	0.74- 1.59	0.81	0.61- 0.95	0.137

erster Parameter	COVID-19 Intensivstation (18)		COVID-19 Normalstation (6)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
LDH w>247, m>248 U/L	88.88%% (16/18)		66.66% (4/6)		
Median U/L	427.00	362.25- 574.00	326.50	229.00- 417.25	0.066
LDL w/m >115 mg/dl	6.67% (1/15)		33.33% (2/6)		
Median mg/dl	87.00	68.00- 109.00	108.50	88.25- 124.00	0.119
LIP w/m >60 U/L	22.22% (4/18)		16.66% (1/6)		
Median U/L	36.00	20.25- 57.00	26.50	17.50- 53.75	0.537
Myo w> 58, m> 67 µg/l	66.67% (10/15)		0.00% (0/6)		
Median µg/l	170.00	35.00- 428.00	41.50	25.00- 45.75	0.08
PCHE w<3930, m<4620 U/L	22.22% (4/18)		16.67% (1/6)		
Median U/L	5876.50	4761.50- 6240.00	6615.35	5284.25- 8238.25	0.137
tBili w/m >1,2 mg/dl	5.55% (1/18)		16.67% (1/6)		
Median mg/dl	0.675	0.51- 0.88	0.550	0.45- 0.81	0.415
tP w/m <83 g/l	72.22% (13/18)		33.33% (2/6)		
Median g/l	63.00	61.25- 67.25	67.00	62.50- 69.25	0.299
Trigly w/m >150mg/dl	38.88% (7/18)		0.00% (0/6)		
Median mg/dl	116.00	85.00- 182.25	113.00	99.00- 122.00	0.79

Tabelle 41: Nicht-signifikante Laborparameter bei Aufnahme der COVID-19 positiven Verstorbenen und Überlebenden (Vergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test; Harnstoff Legende: W 19- 49 Jahre > 40 mg/dl, W > 50 Jahre > 43 mg/dl; M 19- 49 Jahre > 44 mg/dl, M > 50 Jahre > 55 mg/dl; NT-Pro-BNP Legende: W 19-44 Jahre: > 130 pg/ml, W 45- 54 Jahre > 249 pg/ml, W 55- 64 Jahre > 287 pg/ml, W 65-74 Jahre > 301 pg/ml, W > 75 Jahre > 738 pg/ml; M 19- 44 Jahre > 85,8 pg/ml, M 45- 54 Jahre > 121 pg/ml, M 55- 64 Jahre > 210 pg/ml, M 65- 74 Jahre > 376 pg/ml, M > 75 Jahre > 486 pg/ml; IQR: Interquartilbereich)

erster Parameter	COVID-19 verstorben (5)		COVID-19 überlebend (19)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
Albumin w/m <30-50 g/l	40.00% (2/5)		10.53% (2/19)		
Median g/l	32.00	26.00- 37.00	35.00	32.00- 39.00	0.174
ALT w>35, m>50 U/L	40.00% (2/5)		36.84% (7/19)		
Median U/L	30.00	23.50- 61.50	46.00	29.00- 54.00	0.749
Amylase 13-53 U/L	20.00% (1/5)		33.33% (6/18)		
Median U/L	26.00	20.00- 52.50	36.00	20.25- 60.50	0.628
AP w/m> 130 U/L	20.00% (1/5)		0.00% (0/19)		
Median U/L	77.00	57.00- 123.00	64.00	51.00- 90.00	0.434
AST w>35, m>50 U/L	60.00% (3/5)		47.36% (9/19)		
Median U/L	53.00	39.00- 84.50	47.00	33.00- 72.00	0.367
Cholesterin >200 mg/dl	0.00% (0/5)		12.50% (2/16)		
Median mg/dl	92.00	63.00- 163.00	144.00	119.00- 165.75	0.137
CK w>145, m>171 U/L	40.00% (2/5)		47.36% (9/19)		
Median U/L	92.00	62.50- 830.00	125.00	75.00- 515.00	0.972
CK-MB w/m >24 U/L	25.00% (1/4)		25.00% (3/12)		
Median U/L	17.00	12.00- 26.50	19.00	18.00- 25.25	0.392
CYS C w/m>0,62-1,11 mg/dl	80.00% (4/5)		64.28% (9/14)		
Median mg/dl	2.05	1.10- 3.61	1.24	0.95- 2.64	0.444
GGT w>40, m>60 U/L	60.00% (3/5)		47.36% (9/19)		
Median U/L	63.00	17.00- 163.50	53.00	19.00- 82.00	0.644
GFR aus MDRD Formel	20.00% (1/5)		36.84% (7/19)		
Median ml/min	62.00	35.50- 87.50	81.00	64.00- 106.00	0.235

erster Parameter	COVID-19 verstorben (5)		COVID-19 überlebend (19)		p-Wert
	Anzahl in % (N), Median	IQR	Anzahl in % (N), Median	IQR	
Harnstoff (siehe Legende)	40.00% (2/5)		26.31% (5/19)		
Median mg/dl	49.00	42.00- 65.00	33.00	24.00- 58.00	0.139
HDL w <50, m <40 mg/dl	100.00% (5/5)		87.50% (14/16)		
Median mg/dl	24.00	19.00- 30.00	30.50	25.00- 37.50	0.126
Hs TNI > 15.8 ng/l	40.00% (2/5)		31.57% (6/19)		
Median ng/l	13.80	8.10- 32.65	10.40	5.60- 27.20	0.64
Kreatinin w>0,95, m>1,17 mg/dl	40.00% (2/5)		15.79% (3/19)		
Median mg/dl	1.14	0.86- 1.96	0.89	0.73- 1.10	0.160
LDH w>247, m>248 U/L	100.00% (5/5)		78.95% (15/19)		
Median U/L	412.00	347.50- 432.50	414.00	291.00- 553.00	0.749
LDL w/m >115 mg/dl	0.00% (0/5)		18.75% (3/16)		
Median mg/dl	66.00	33.00- 113.00	97.50	75.25- 111.25	0.215
LIP w/m >60 U/L	20.00% (1/5)		19.04% (4/21)		
Median U/L	35.00	23.00- 56.50	31.00	21.00- 53.00	0.731
Myo w> 58, m> 67 µg/l	80.00% (4/5)		28.57% (6/21)		
Median µg/l	196.00	61.50- 1560.00	44.00	29.75- 270.50	0.137
NT-Pro-BNP siehe Legende	60.00% (3/5)		47.37% (9/19)		
Median pg/ml	494.00	329.50- 1767.00	291.00	88.00- 365.00	0.095
PCHE w<3930, m<4620 U/L	80.00% (4/5)		5.26% (1/19)		
Median U/L	3958.00	3783.50- 5665.50	5987.00	5815.00- 6463.00	0.051
Trigly w/m >150mg/dl	40.00% (2/5)		26.31% (5/19)		
Median mg/dl	126.00	66.00- 251.00	106.00	89.00- 155.00	0.859

Tabelle 42: Vergleich erstgemessener - und letztgemessener Wert der COVID-19 positiven Patienten (Vergleiche erfolgten mittels Wilcoxon Test, IQR: Interquartilbereich)

Parameter	Laborwert bei Aufnahme		Laborwert bei Entlassung		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Albumin g/l	34.50	30.50- 39.00	31.50	28.00- 35.75	0.019
ALT U/L	44.50	26.00- 55.50	44.50	20.00- 61.75	0.853
Amylase U/L	34.00	21.00- 57.00	35.00	15.00- 58.00	1.00
AP U/L	69.00	52.00 - 90.00	81.50	65.25- 106.75	0.050
AST U/L	47.00	34.00- 73.50	28.00	22.00- 45.25	0.126
Cholesterin mg/dl	137.77	107.00- 164.50	138.00	107.00- 201.00	0.125
CK U/L	124.00	75.00- 602.00	45.00	31.25- 67.50	0.000
CK-MB U/L	18.50	16.50- 25.25	14.00	10.50- 19.50	0.016
CYS mg/dl	1.28	0.96- 2.63	1.51	1.08- 2.48	0.572
GGT U/L	54.00	19.75- 89.50	76.00	38.50- 151.00	0.130
GFR ml/min	77.00	61.25- 97.50	72.00	58.00- 99.50	0.649
Harnstoff mg/dl	37.50	25.00- 57.50	33.00	27.50- 50.50	0.764
HDL mg/dl	28.00	23.50- 36.00	28.00	23.00- 36.00	0.753
Hs-TNI ng/l	12.10	5.60- 27.15	5.75	5.60- 17.75	0.257
Kreatinin mg/dl	0.91	0.74- 1.13	0.95	0.64- 1.15	0.415
LDH U/L	413.00	339.00- 413.00	275.50	222.25- 363.25	0.015
LDL mg/dl	94.00	71.50- 111.50	98.00	73.00- 135.50	0.031
LIP U/L	33.00	21.50- 52.50	48.00	28.50- 89.50	0.011
Myo µg/l	51.00	32.50- 329.50	43.00	27.50- 87.00	0.015
NT-Pro-BNP pg/ml	329.50	196.50- 471.75	319.00	100.00- 1740.75	0.648
PCHE U/L	5964.00	4948.75- 6459.25	6068.50	3881.50- 6997.25	0.977
tBili mg/dl	0.645	0.49- 0.86	0.45	0.40- 0.74	0.020

Parameter	Laborwert bei Aufnahme		Laborwert bei Entlassung		
	Median	IQR	Median	IQR	p-Wert
tP g/l	63.50	62.00- 67.75	65.00	57.00- 73.00	0.767
Triglyc mg/dl	113.50	86.75- 162.50	200.50	131.00- 250.50	0.001

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Bartsch, Bauer, Becker, Bertoune, Besgen, Bette, Bonaterra, Bösner, Chung, Cordes, de Cruppé, Decher, del Rey, Denkert, Eberhart, Feuser, Geks, Geraedts, Gress, Günther, Haberhausen, Hans-Helge, Hertl, Hildebrandt, Hofmann, Holzer, Hoyer, Jansen, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießler, Karatolios, Keber, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kluge, Knorrenschild, Koehler, Köhler, Kruse, Kühnert, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Maier, Maurer, Meißner, Mey, Milani, Mirow, Nenadić, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberwinkler, Oliver, Pagenstecher, Paul, Pedrosa, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Rastan, Renz, Rost, Ruchholtz, Rust, Schäfer, Schieffer, Schulze, Schütz, Seitz, Sekundo, Sevinc, Skevaki, Sommer, Stuck, Swaid, Szabo, Thieme, Timmermann, Vogelmeier, Vogt, Völlger, Wagner, Weber, Weihe, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wilhelmi, Wrocklage, Wulf

Danksagung

Im Folgenden möchte ich nun die wichtigsten Personen, die mich bei der Abfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, nennen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med Chrysanthi Skevaki, die mich von Beginn an dieses aktuelle und sehr spannende Thema herangeführt hat und mich dabei in jeder Situation unterstützt und geleitet hat. Ohne ihre Ideen und Motivation zu weiteren Ansätzen wäre diese Arbeit auch im entsprechenden zeitlichen Rahmen nicht möglich gewesen. Zusätzlich danke ich Dr. med. Elisabeth Mack, ohne die die Rekrutierung der Probanden, die klinische Auswertung und Koordination der unterschiedlich involvierten Personen nicht möglich gewesen wäre. Außerdem möchte ich den verantwortlichen Studienleitern Prof. Harald Renz und Prof. Dr. Reinhard Geßner danken, welche zusammen mit Prof. Dr. med Chrysanthi Skevaki und Dr. med. Elisabeth Mack die Abteilungübergreifende Studie „Biomarker der COVID-19 Erkrankung“ ermöglicht haben.

Danken möchte auch Doris Pfeifer und allen weiteren Mitarbeitenden im Zentrallabor, die mir besonders für die Studieneinweisung und Hilfe bei der Probenanalyse stets zur Seite standen. Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der EDV des Zentrallabors Berthold Janssen, Patrick Junk, Dominik Pausch und Fabian Restle für die geduldige Erklärung der Laborsysteme. Ein besonderer Dank geht ebenso an Prof. Ho Ryun Chung, der zur Entwicklung der Ideen für die statistische Auswertung maßgeblich beigetragen hat.

Großer Dank geht außerdem an meine Kommilitonen und Freunde Rojin Etati, Sarah Greib, Carolin Riemer, Ihab Karim und Thomas Tarawneh, die im Rahmen der Studie „Biomarker der COVID-19 Erkrankung“ mitgearbeitet und mich stets unterstützt haben. Ohne sie wäre das Sammeln und Sortieren der Proben, sowie das Sichten der ganzen Patientendaten nicht mal annähernd zu bewältigen gewesen.

Ein weiterer Dank geht an die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med Chrysanthi Skevaki, die jederzeit erreichbar war und, obwohl sie nicht involviert war, jede Email beantwortet und bei allen Fragen unterstützt hat.

Mein abschließender Dank gilt ganz besonders meiner Familie, meinem Freund und meinem Freundeskreis, mit deren Geduld und Unterstützung ich jedes Ziel erreichen kann.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

klinisch-biochemische Biomarker der COVID-19 Erkrankung

im Institut/ in der Klinik für klinische Chemie unter Leitung von Prof. Dr. Harald Renz mit Unterstützung durch PD Dr. med. Chrysanthi Skevaki, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Marburg, den 26.05.2023

Unterschrift Doktorandin

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Marburg, den 26.05.2023

Unterschrift Referentin/ Referent

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht.“ *₁:

Gündisch, M., Greib, S., Etati, R., Riemer, C., Tarawneh, T., Karim, I., Chung, H. Neubauer, A., Renz, H., Mack, E., Skevaki, C. Biomarkers for COVID-19 diagnostics and prognostics ECCMID Kongress 2021, abstract number 3122

Sowie zusätzlich auf einer Posterpräsentation im Rahmen des oben genannten Abstracts

*₁: Hier sind Publikationen/Abstracts aufzuführen, die aus der Dissertation entstanden sind bzw. eingereicht oder angenommen wurden. Für jedes DIN A4 Exemplar ist eine Kopie beizufügen.

Weitere Publikationen

Die folgenden Publikationen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Doktorarbeit entstanden:

Aznaourova, Marina & Schmerer, Nils & Janga, Harshavardhan & Zhang, Zhenhua & Pauck, Kim & Bushe, Judith & Volkers, Sarah & Wendisch, Daniel & Georg, Philipp & Ntini, Evgenia & Aillaud, Michelle & Gündisch, Margrit & Mack, Elisabeth & Skevaki, Chrysanthi & Keller, Christian & Bauer, Christian & Bertrams, Wilhelm & Marsico, Annalisa & Nist, Andrea & Schulte, Leon. (2022). Single-cell RNA sequencing uncovers the nuclear decoy lincRNA PIRAT as a regulator of systemic monocyte immunity during COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 119. 10.1073/pnas.2120680119.

Esther Chang, S., Feng, A., Meng, W., Apostolidis, S. A., Mack, E., Artandi, M., Barman, L., Bennett, K., Chakraborty, S., Chang, I., Cheung, P., Chinthrajah, S., Dhingra, S., Do, E., Finck, A., Gaano, A., Geßner, R., Giannini, H. M., Gonzalez, J., Greib, S., ... Utz, P. J. (2021). New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nature communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25509-3>

Feng, Allan & Yang, Emily & Moore, Andrew & Dhingra, Shaurya & Chang, Sarah & Yin, Xihui & Pi, Ruoxi & Mack, Elisabeth & Völkel, Sara & Geßner, Reinhard & Gündisch, Margrit & Neubauer, Andreas & Renz, Harald & Tsiodras, Sotirios & Fragkou, Paraskevi & Asuni, Adijat & Levitt, Joseph & Wilson, Jennifer & Leong, Michelle & Utz, Paul. (2023). Autoantibodies are highly prevalent in non-SARS-CoV-2 respiratory infections and critical illness. *JCI Insight*. 8. 10.1172/jci.insight.163150.

Riemer, C., Mack, E., Burchert, A., Gündisch, M., Greib, S., Etati, R., Tarawneh, T., Karim, I., Keller, C., Renz, H., Skevaki, C., Neubauer, A., & Michel, C. (2021). Dysgranulopoiesis in patients with coronavirus disease 2019. *Acta Haematologica Polonica*, 52(5), 516–521. <https://doi.org/10.5603/AHP.2021.0094>