

Klinik für Innere Medizin V

Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Vergleich der Lungenphysiologie und invasiven Beatmung von Patienten mit
COVID-19- und Influenzainfektion**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2024

vorgelegt von

Niklas Kronibus

Geboren am 28.06.1989 in Detmold

Tag der Promotion: 28.01.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Gutachter: Prof. Philipp Lepper
Univ.-Prof. Thomas Volk

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
Einleitung.....	6
Methoden.....	6
Ergebnisse.....	6
Diskussion	7
Abstract	8
Background.....	8
Methods.....	8
Results	8
Discussion	9
Einführung	10
Allgemeines	10
Historie	11
SARS-CoV-2.....	11
Übertragungswege.....	11
Eintritt in den Körper	12
Diagnostik.....	12
Demographie	13
Pathophysiologie.....	13
Klinisches Bild.....	14
ARDS - Exkurs.....	16
Inzidenz	16
Pathogenese.....	16
Pathophysiologie.....	17
Klinik.....	18
Diagnostik.....	19
Therapie	20
Extrapulmonale Manifestationen von COVID-19	22
Therapie von COVID-19	23
Impfung	23
Long COVID	24
Influenza.....	24
Problemstellung	25
Methoden.....	26

Vergleich der Lungenphysiologie und invasiven Beatmung von Patienten mit COVID-19- und Influenzainfektion

Design	26
Patientenkollektiv	27
Einschlusskriterien	27
Ausschlusskriterien	27
Datensammlung	27
Analyse.....	28
Ergebnisse.....	29
Diskussion	38
Limitationen	39
Diskussion	39
Quellenverzeichnis	43
Publikationen	52
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	52
Danksagung.....	53
Anlagen	54

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin-Converting-Enzyme 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
COVID-19	Coronavirus-Disease 2019
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
MERS-CoV	Middle East-Respiratory-Syndrom-Coronavirus
NIV	Nicht-invasive Beatmung (non-invasive ventilation)
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
SARS-CoV-2	Severe-Acute-Respiratory-Syndrom-Coronavirus-2
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2
VR	Ventilatory Ratio
Crs	Compliance of the respiratory system (= Compliance von Lunge und Thorax)

Zusammenfassung

Einleitung

Die neu aufgetretene Infektion mit SARS-CoV-2, auch COVID-19 genannt, hat nach ihrem erstmaligen Auftreten in Wuhan in China 2019 zu vielen Toten und Krankenhauseinweisungen auf der ganzen Welt geführt. Die Infektionen verursachen neben häufigen grippalen Symptomen in der maximalen Ausprägung ein akutes Lungenversagen (ARDS) mit hoher Mortalität. Es ist noch ungeklärt, ob sich die Physiologie des mit COVID-19- assoziierten Lungenversagens von Lungenversagen anderer Ursachen unterscheidet. Gerade anfangs scheint die Compliance der Lunge weniger stark kompromittiert zu sein, das spezifische Lungengewicht wird als niedrig beschrieben. Während das „klassische ARDS“ typischerweise mit geringerer Lungencompliance und ausgeprägtem entzündlichen Ödem einhergeht. Gleichzeitig zeigen die Patienten mit COVID-19 ARDS (CARDS) eine starke Oxygenierungsstörung und einen sehr hohen Atemantrieb. In der vorliegenden retrospektiven Studie untersuchten wir, ob sich diese Unterschiede auch in der invasiven Beatmung von Patienten mit CARDS und ARDS anderer Ursache nachweisen lassen.

Methoden

Wir haben zwischen März 2020 und März 2021 25 Patienten mit COVID-19-induziertem ARDS (CARDS) mit 25 Patienten einer historischen Vergleichsgruppe mit Influenza-assoziiertem ARDS aus den Jahren 2010 bis 2020 verglichen. Alle Patienten waren invasiv druckkontrolliert beatmet, im Verlauf dann teilweise unter augmentierter Spontanatmung. Zunächst wurden einfache, am Intensivbett erhebbare lungenphysiologische Größen und Beatmungsparameter in beiden Gruppen gesammelt. Anschließend wurden Subgruppen gebildet, je nachdem, ob die Patienten im Verlauf eine extrakorporale Membranoxygenierung benötigten oder nicht.

Ergebnisse

Im direkten Vergleich der Beatmungsparameter und der Lungenphysiologie des CARDS mit dem Influenza- induziertem ARDS zeigen sich in der horizontalen Betrachtung am 1. Tag der Beatmung überwiegend keine nennenswerten Abweichungen, jedoch waren signifikante Unterschiede in der Beatmungsfrequenz (COVID: 20/min (15,5 – 21,3) vs. Influenza: 14/min (12,5 – 17,5), $p = 0,011$) und konsekutivem Atemminutenvolumen (10,7 (7,2 – 12,2) vs. 6,0 (2,5 – 10,1), $p = 0,013$) zu Beginn der invasiven Beatmung nachweisbar. Auch zeigte sich eine höhere Ventilatory Ratio in der COVID-19- Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (8.90 (7.08 – 10.57) vs. 6.45 (1,85 – 8,57), $p = 0,042$) kurz nach Intubation. Dagegen waren positiver end-expiratorischer Druck (PEEP), Plateaudruck und driving pressure (Δp) identisch. Die Compliance des respiratorischen Systems war im Vergleich tendenziell, jedoch nicht

signifikant unterschiedlich ($40.7 [31.8 - 46.7]$ vs. $31.4 [13.7 - 42.8]$ ml/cmH₂O), jedoch war der Verlust der Compliance über die Zeit (16 Tage) in der COVID-19 Kohorte deutlich höher (-23.87 ml/mbar \pm 32.94 ml/mbar, $p = 0.037$) als in der Kontrollgruppe nach 7 Tagen (28.32 ± 21.98 vs. 34.85 ± 29.59 , $+6.53 \pm 8.89$ ml/cmH₂O). Bei einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass ausschließlich die Compliance der ECMO-Subgruppe der COVID-19 Patienten im Gegensatz zur Subgruppe ohne ECMO abgefallen war (d1: 52.00 ± 45.73 ml vs. 42.14 ± 6.26 ml, $p = 0.62$; \rightarrow d16: 20.67 ± 13.55 ml vs. 42.60 ± 20.33 ml, $p = 0.008$). Diese Abnahme war bei den Influenza-Patienten generell so nicht zu beobachten. Die Gesamtsterblichkeit war nicht signifikant unterschiedlich (Covid-19: 40% vs. Influenza: 48%, $p = 0,31$).

Diskussion

Unterschiede zwischen einem COVID-19-ARDS und dem „klassischen ARDS“ durch Influenza zeigten sich nur sehr marginal in der frühen Phase des ARDS. Die Beatmungsfrequenz bei COVID-19 Patienten war deutlich höher, um eine adäquate Kohlenstoffdioxidelimination zu gewährleisten. Die Ventilation war nicht so effizient wie bei den Influenza-Patienten. Dies konnten wir anhand der erhöhten Ventilatory Ratio zeigen. Trotz der anfangs erhaltenen Compliance bei COVID-19-Patienten zeigte diese Gruppe schwere Oxygenierungsstörungen ebenso ein schweres ARDS nach Berlin- Kriterien ($paO_2/FiO_2 < 100$ mmHg unter PEEP von ≥ 5 mbar). Die Schwere der COVID-19-induzierten akuten Lungenschädigung scheint daher nicht ausreichend mit der Lungenmechanik erklärbar zu sein, möglicherweise jedoch durch eine SARS-COV-2- induzierte endotheliale Entzündungsreaktion mit konsekutiv deutlich erhöhtem V/Q- Mismatch und gestörter hypoxischer Vasokonstriktion. Der Verlust der Compliance der COVID-19 Patienten könnte mit der ultraprotektiven Beatmung (< 4 ml / kg KG) unter ECMO-Therapie zusammenhängen. Durch Verlust der pneumatischen Schienung, mit Atemwegsdrücken deutlich unterhalb des Airway opening pressure (AOP), könnte das inflammatorische Ödem deutlich exazerbieren und es so zu einem zunehmenden Derecruitment des Alveolarraums kommen. Es stellt sich also die Frage, ob die ultraprotektive Beatmung, so wie sie bislang in der Therapie des ARDS an vvECMO proklamiert wurde, wirklich protektiv wirkt oder stattdessen einem weiteren Verlust ventilierbaren Lungengewebes Vorschub leistet.

Abstract

Background

In 2019 a new virus emerged in Wuhan (China). This virus called SARS-CoV-2 lead to pandemic outbreaks all over the world with a high number of patients with critical respiratory disease. This new disease termed COVID-19 may show mild symptoms like an ordinary cold or flu in some, while others develop severe symptoms like pneumonia or even an acute respiratory distress syndrome with high mortality. This acute respiratory lung injury might emerge with a marginally different lung physiology compared with other causes of acute lung injury. Early into the disease, the compliance of the respiratory system seems to be only slightly decreased, and the specific lung weight is considered low. Despite these findings, the COVID-19 patients' clinical course leads to severe hypoxic respiratory failure and a high respiratory drive, aggravating into bilateral infiltrates, later resembling ARDS of different origin. Our goal is to compare COVID-19 ARDS with an Influenza- associated ARDS and to analyze the findings in respiratory therapy and lung mechanics.

Methods

We collected 25 patients with laboratory confirmed COVID-19 infection and ARDS between March 2020 and March 2021 and compared ventilation parameters and physiologic parameters with a historical cohort of 25 patients with ARDS caused by influenza A/B. All patients were mechanically ventilated. We were looking for differences in lung mechanics and mechanical ventilation settings between these two cohorts. Additionally, we analyzed main findings between ECMO- and non ECMO subgroups within these two cohorts.

Results

At the first day of ventilation there were only slight differences in lung mechanics and mechanical ventilation settings between these two cohorts. However, we could show that the respiratory rate and the respiratory minute ventilation was higher in COVID-19 patients [(COVID: 20/min (15,5 – 21,3) vs. Influenza: 14/min (12,5 – 17,5), $p = 0,011$); (10,7 (7,2 – 12,2) vs. 6,0 (2,5 – 10,1), $p = 0,013$)]. The ventilatory ratio was higher in COVID-19 patients (8.90 (7.08 – 10.57) vs. 6.45 (1,85 – 8,57), $p = 0,042$), suggesting less effective ventilation. The cohorts were equal in driving pressure and positive end-expiratory pressure (PEEP). The compliance of the respiratory system in COVID-19 patients deteriorated significantly over time (-23.87 ml/mbar \pm 32.94 ml/mbar, $p = 0.037$ after 16 days). We compare two subgroups ECMO vs non ECMO). Especially the COVID-19 ECMO subgroup started with moderate compliance and deteriorated over time, finally dropping under that of influenza patients. (d1: 52.00 \pm 45.73 ml vs. 42.14 \pm 6.26 ml, $p = 0.62$; \rightarrow d16: 20.67 \pm 13.55 ml vs. 42.60 \pm 20.33 ml, $p = 0.008$).

This phenomenon did not appear in Influenza patients. The overall mortality was 40% in COVID-19 and 48% in influenza patients ($p = 0,31$).

Discussion

We discovered only marginal differences between COVID-19 ARDS and Influenza-associated ARDS in terms of ventilation parameters after intubation. The mechanical ventilation frequency was higher in COVID-19 patients to achieve similar CO_2 clearance. The higher ventilatory ratio in COVID-19 suggested a less effective ventilation. We found preserved lung mechanics despite severe respiratory failure in COVID-19 patients, thus this cannot explain the respiratory failure. Considerations go back to the endothelitis theory in SARS-CoV-2 infections with impaired alveolar gas exchange of the small pulmonary vessels and suggesting other causes of hypoxemic failure, e.g. functional right-to-left shunting, V/Q- Mismatch or diffusion limitation. Although deemed protective in regard to ventilator-induced lung injury (VILI), ultra-protective ventilation strategies ($< 4 \text{ ml/kg PBW}$) during vvECMO might accelerate derecruitment and accumulation of inflammatory edema, abandoning previously aerated lung volume.

Einführung

Im Dezember 2019 wurden erste Berichte über eine noch unbekannt neue Infektion der unteren Atemwege bei mehreren erkrankten Patienten in der Stadt Wuhan in China verbreitet[109]. Die durch das SARS-CoV-2 hervorgerufene Erkrankung COVID-19 (WHO, ab 11. Februar 2020) hat ab Ende 2019/ Anfang 2020 zu vielen Krankenhauseinweisungen und Toten auf der ganzen Welt geführt[8][107]. Es kam zu Überlastungen der Gesundheitssysteme vor allem auf Intensivstationen mit einem hohen Anfall von schwerstkranken Patienten. Menschliche wie technische Ressourcen kamen wiederholt an ihre Grenzen und es musste in einigen Ländern Europas eine Triage zur Intensivtherapie durchgeführt werden[17]. Das öffentliche Leben in vielen Ländern war wiederholt über mehrere Monate durch angeordnete Lockdowns stark eingeschränkt worden, um die Verbreitung des Virus zu verlangsamen[57][15].

Allgemeines

Coronaviren gehören zur Familie der Coronaviridae, Ordnung der Nidovirales, Unterordnung Cornidovirineae, Bereich: Riboviria. Die größte Unterfamilie (Orthocoronavirinae) unterteilt sich in die Gattungen Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus und Gammacoronavirus. Die Alpha- und Betacoronaviren infizieren ausschließlich Säugetiere, während die Delta- und Gammacoronaviren überwiegend Vögel, aber auch Säugetiere infizieren können[106].

Die bekannten humanpathogenen Virusarten kommen aus den Gattungen Alpha- und Betacoronavirus. Sie sind seit den 1960er Jahren bekannt[100].

Zur Alpha-Gattung gehören das HUCoV-229-E und das HUCoV-NL 63[106].

Zur Beta-Gattung zählen das HUCoV-OC 43, das HuCoV-HKU-1 sowie das SARS- und MERS-CoV[45]. Seit 2020 zählt hierin auch das SARS-CoV-2 von dem mittlerweile mehrere Varianten bekannt sind. Variants of concern (VOC) sind sogenannte „besorgniserregende Varianten“ des Virus, die sich im Laufe der Pandemie seit 2019 entwickelt haben. Hierzu zählen die Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta- Varianten. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit dominiert die Omikron-Variante das Infektionsgeschehen in Deutschland (Stand: 06/2022)[83][38][107].

Es handelt sich um behüllte, positiv polarisierte, einzelsträngige RNA-Viren mit einer Größe zwischen 80 und 140 nm[25]. Das Genom besteht aus rund 30 Kilobasenpaaren. Es konnte gezeigt werden, dass sie durch homologe Rekombination in der Lage sind, schnell zu mutieren und sich den veränderten epidemiologischen Begebenheiten anzupassen[27]. Ihre Fähigkeit, die Speziesbarriere zu überspringen, konnte schon früher nachgewiesen werden und führte unter anderem zu Infektionen in Schweinenutztierverbänden und Nachweisen in Hunden[27].

Die überwiegenden Reservoirs stellen v.a. Fledermäuse, aber auch andere Säugetiere sowie Vögel und Kamele dar[106][40].

Historie

In der Vergangenheit wurde bereits von aufgetretenen Infektionen mit schweren Krankheitsverläufen, bei denen Coronaviren nachzuweisen waren, berichtet. Die Patienten fielen mit Pneumonien, Entwicklung eines ARDS und Multiorganversagen auf[114]. Bis zu diesem Zeitpunkt waren Coronaviren eher für milde Verläufe, ähnlich einer Erkältung, bekannt[100].

Im Jahre 2002 wurde zum ersten Mal ein epidemischer Ausbruch einer Infektion mit SARS-CoV nachgewiesen. Vom südlichen China, von der Guangdong- Provinz aus, war es zu einer Ausbreitung auf 29 Länder mit 916 Todesfällen gekommen[29]. Die Übertragung ging über Civet-Katzen und Waschbären auf den Menschen über. Diese Tiere wurden auf dem Tiermarkt der Provinz zum Verzehr gehandelt[40].

Im Jahre 2012 kam es zu einem Nachweis von Coronaviren bei Patienten mit schwerer Pneumonie in Saudi-Arabien. Das später so genannte Middle-East-Respiratory-Syndrome (MERS)-CoV übertrug sich von Kamelen und Dromedaren auf den Menschen[114]. Das Virus führte zwischen 2012 und 2019 zu etwa 2500 Infektionen mit einer außergewöhnlich hohen Mortalität von ca. 35%. Der überwiegende Teil der Infektionen spielte sich in Saudi-Arabien ab[14][28].

SARS-CoV-2

Das Coronavirus SARS-Cov-2 gehört zur Gattung der Betacoronaviren, Untergattung: Sabrecovirus[38].

Übertragungswege

SARS-CoV-2 wird vor allem über die Luft übertragen. Hier spielen Tröpfchen und Aerosole eine entscheidende Rolle. Gerade beim lauten Sprechen, Singen, Husten oder verstärktem Atmen werden signifikant mehr Tröpfchen und Aerosole ausgestoßen und somit die Infektiosität deutlich erhöht[5]. Die Übertragung ist entsprechend auch vom Abstand der Personen, der Größe des Raumes, in dem die Aerosole zirkulieren, der Luftfeuchtigkeit und der Lufttemperatur abhängig[42][51].

Die Kontaktübertragung spielt eine untergeordnete Rolle und betrifft hauptsächlich die unmittelbare Umgebung infektiöser Personen. Die Übertragung kann auf indirektem und direktem Wege erfolgen, da das Virus einige Zeit auf Oberflächen überleben kann[101].

Des Weiteren ist schon von fäkal-oralen-Nachweisen von Virus-RNA berichtet worden. Inwieweit es sich bei diesen Nachweisen um potenziell infektiöse Agenzien handeln könnte, muss noch geklärt werden[39][47].

Eintritt in den Körper

SARS-CoV-2 nutzt (wie auch SARS-CoV und HCoV-NL63) das membrangebundene Enzym ACE-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen einzudringen[46]. Das virusmembrangebundene Spikeprotein geht mit seiner Receptor-binding domain (RBD) die Bindung mit dem Enzym ein. Des Weiteren assistieren hier zelluläre Proteasen wie TMPRSS2. Es findet sich zum Beispiel eine starke Koexpression von ACE-2 und TMPRSS2 im Nasenepithel[44]. So lässt sich auch die starke Vermehrung und Ausscheidung in den oberen Atemwegen erklären[46]. Das Enzym ACE-2 ist früher schon in anderen Regionen wie Myokard, Nierenepithel, Gefäßendothel und Enterozyten nachgewiesen worden[44].

Diagnostik

Zur Diagnostik des Virus werden aus den oberen Atemwegen nasopharyngeale- oder oropharyngeale- Abstriche entnommen. Die Standardmethode des Nachweises stellt der nasopharyngeale Abstrich dar[82]. Aus den unteren Atemwegen werden mittels endotrachealer Absaugung oder Bronchoskopie Aspirate oder bronchoalveoläre Lavagen zur Diagnostik entnommen. Nach Gewinnung des Materials wird eine RT-PCR durchgeführt, um Virusbestandteile nachzuweisen[82]. Bei der RT-PCR werden erst die RNA-Bestandteile des Virus in DNA umgeschrieben und dann mit Hilfe der Polymerase vervielfältigt. Nun können spezifische DNA- Sonden mit den Virusgenombestandteilen eine Bindung eingehen und unter Fluoreszenzfarbstofffreisetzung detektiert werden. Zur differenzierten Beurteilung der Infektiosität kann der CT-Wert („cycle threshold“) der Proben genutzt werden. Dieser besagt, wie oft die PCR durchgeführt werden musste, um das Virus nachzuweisen. Ab einem CT-Wert von über 30 wird von einer sehr geringen Infektiosität ausgegangen[23][104].

Zunehmend werden auch Point-of-Care-Systeme entwickelt, um vor Ort direkt einen Virusnachweis vornehmen zu können. Diese Systeme basieren auf Antigennachweisen (Proteinstrukturen) des Virus, die mit Hilfe von Fluoreszenz- oder Chemilumineszenz-Farbstoffen arbeiten[105].

Antikörpernachweise werden momentan nur zu infektionsepidemiologischen Fragestellungen oder zur Überprüfung der humoralen Impfantwort bei immunkompromittierten Patienten nach einer SARS-CoV-2-Impfung empfohlen. Die bisherigen Studien ergaben eine verzögerte

Serokonversion nach ein bis zwei Wochen nach Symptombeginn. So wird von dem Gebrauch in der Akutdiagnostik abgeraten[116].

Demographie

Die geschlechtliche Verteilung zwischen Mann und Frau liegt bei 1:1. Es zeigte sich in Übersichtsarbeiten, dass Männer aber doppelt so häufig schwer erkrankten und doppelt so häufig an den Virusfolgen sterben[70]. Die Verläufe sind überwiegend mild mit 81% der Fälle. Der moderate Anteil liegt bei 14% und schwere Verläufe liegen um 5%[108].

Der Inkubationsmedian liegt bei etwa 5-6 Tagen. Die 95. Perzentile der Inkubation wurde mit 10-14 Tagen ermittelt[112][82][59]. Zu den häufigsten Symptomen gehören Husten, Fieber, Myalgien, Schnupfen sowie Störungen des Geruchs- und/oder des Geschmacksinns[111][58]. Es kann aber auch zu Halsschmerzen, Atemnot, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfällen kommen[21][39].

Die gefürchtetste Komplikation der Erkrankung stellt die Entwicklung eines ARDS dar[49] .

Pathophysiologie

Aufgrund der Affinität von SARS-CoV-2 zu den weitläufig vorkommenden ACE-2-Enzym-Rezeptoren, und Phänomenen wie der vermuteten Hyperkoagulopathie oder/ und einer möglichen überschießenden Immunreaktion, ist das klinische Bild entsprechend variabel[49][41].

Schlüsselmechanismen im Multiorganschaden umfassen direkte virale Toxizität, endotheliale Zellschädigung und Thromboinflammation, eine dysregulierte Immunantwort und eine veränderte Reaktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems[41]. Außerdem wurden Virus-RNA in Nieren-, Herz-, neuronalem, pharyngalem und gastrointestinalem Gewebe nachgewiesen[79][39]. Hier wird entsprechend eine direkte Gewebeschädigung durch das Virus diskutiert[73].

Ein weiterer Stützpfeiler der Theorien zur Pathophysiologie von SARS-CoV-2 sind die direkte Infektion/ Schädigung des Endothels der Gefäße sowie die Schaffung eines inflammatorischen beziehungsweise prothrombotischen Milieus[1][77]. Eine Endothelialitis wird mit Befunden von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen in gefäßhistologischen Untersuchungen in Verbindung gebracht[77][102]. Diese pathologischen Veränderungen der Endothelzellen könnten eine starke Thrombinproduktion, eine Thromboinflammation, Inhibition einer Fibrinolyse und Aktivierung der Komplement-Kaskade bewirken[41]. So könnte ein prothrombotisches Milieu entstehen, das zusammen mit einer mikrovaskulären Dysfunktion

der Entwicklung eines ARDS und weiterer Organschäden Vorschub leisten würde[1]. Durch die Einwanderung und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen wird die Zytokinausschüttung verstärkt. Diese Zell-zu-Zell-Kommunikation wirkt zusätzlich prothrombotisch (und verstärkt die Immunantwort), indem zum Beispiel „neutrophil extracellular traps“ (NETs) gebildet werden, die auch zur Endothelschädigung beitragen und die Gerinnungskaskade im Sinne eines circulus vitiosus aktivieren[78].

Die angesprochene Endothelschädigung trägt auch ihren Teil zur immunologischen Dysregulation auf Gefäßebene bei. Der schon beschriebene starke Zytokin-release, die Überaktivierung des angeborenen Immunsystems und die T-Lymphozyten-Depletion, steigern die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines SIRS[20].

Erhöhte Werte von Akut-Phase Proteinen (C-reaktives Protein, Ferritin, Fibrinogen), D- Dimer und der Lactatdehydrogenase gelten als Marker für einen schweren Verlauf[86].

Das C-reaktive Protein und Interleukin 6 sind als unabhängige Risikofaktoren etabliert[60]. Interleukin 6 ist ein Hauptaktivator der Akut-Phase Proteine der Leber und trägt so maßgeblich zur Reaktion des Körpers auf Infektionen bei[18]. Möglicherweise erklärt sich hierdurch die nachgewiesene Wirksamkeit von Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten (®Tocilizumab) im frühen Krankheitsverlauf[30].

Die fehlende, beziehungsweise eingeschränkte, Funktionsfähigkeit des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS) könnte ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus der Gewebsschädigung durch Covid-19 sein. Das RAAS ist eine Kaskade von regulatorischen Peptiden, das wesentlichen Anteil an der Einstellung des Blutdruckes, des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes sowie als Initiator von Gewebewachstum hat[55][24].

Klinisches Bild

Den multiplen Organtropismen folgt ein korrelierendes klinisches Bild. Den klassischen pulmonalen Symptomen können sich hämatologische, neurologische, gastroenterologische, nephrologische, kardio-vaskuläre und immunologische Symptome anschließen[41].

Ausgehend von grippalen Symptomen der oberen Atemwege kann sich eine Pneumonie mit hohem Sauerstoffbedarf entwickeln. Die Pneumonie kann sich zu einem ARDS mit Beatmungspflichtigkeit, und zum Teil mit der Notwendigkeit einer vVECMO-Anlage, aggravierern[110].

Den schon erwähnten Symptomen des oberen Respirationstraktes schließen sich bei der Entwicklung zu einer Pneumonie Symptome des unteren Respirationstraktes an. Es kommt zu Dyspnoe, Hypoxämie (Erniedrigung des $\text{PaO}_2 \leq 63$ mmHG der arteriellen oder kapillaren

Blutprobe; überwiegend hypoxische resp. Insuffizienz), vermehrter Atemarbeit, im Röntgenbild oder CT typischerweise begleitet von beidseitig, pleuranah liegenden „Milchglasherden“. Letztere treten vor allem in den Mittel- und Unterfeldern auf und werden auch als „crazy paving“ beschrieben. Die Aggravation der Erkrankung lässt sich klinisch und laborchemisch nachvollziehen, da typischerweise erhöhte Werte von CRP, Ferritin, D-Dimer, Lactatdehydrogenase und Zytokinen (IL2R, IL6, IL10, TNF- α , G-CSF, MIP) sowie eine Leukozytopenie auffallen[49][21].

Die auffällige Diskrepanz zwischen schwerster Hypoxie, jedoch pseudonormaler Compliance der Lunge und moderater Luftnot führte zu Beginn der Pandemie in Italien 2020 zum Postulat, COVID-19 sei eine vom "historischen" ARDS distinkte Erkrankung. Das von Gattinoni et al entworfene, schematische Konzept vom L- und H-Typ der COVID-Pneumonie wurde zwar mittlerweile von Ergebnissen größerer Kohortenstudien in Frage gestellt, ist jedoch aus didaktischen Gründen nützlich, um das Typische der jeweiligen Erkrankungsphase zu beleuchten[36].

Die Pneumonie durch SARS-CoV-2 wurde, nach Gattinoni et al, in zwei verschiedene Typen eingeteilt und zwischen dem L-Typ und dem H-Typ unterschieden. Dies hatte auch direkten Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Der L-Typ wird eher der frühen Phase der Infektion zugeordnet. Er ist gekennzeichnet durch eine hohe Compliance der Lunge, einen geringen Ventilations-/ Perfusions- Mismatch und ein geringes Lungengewicht mit entsprechend geringerer Durchdringung von Entzündungsinfiltraten. Diese Befunde standen exemplarisch für die sogenannte „Atypie“ des COVID-19 ARDS[36].

Demgegenüber ist der H-Typ durch eine geringe Compliance der Lunge, einen hohen V/P-Mismatch und ein hohes Lungengewicht mit starker Durchdringung von Infiltrat gekennzeichnet[36].

Diese Einordnung teilt die Infektion in die erste Phase der „frühen Infektion“, die zweite Phase der „pulmonalen Erkrankung“ und die dritte Phase der „hyperinflammatorischen Erkrankung“ ein[90].

Die erste Phase der Infektion ist durch die Einschleusung des Agens über den Angiotensin-Converting-2-Enzym-Rezeptor geprägt. Erste klinisch leichte Symptome treten auf. Der Beginn der eigentlichen Pneumonie tritt dann mit dem Auftreten von grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Husten und Atemnot ein[90].

Die zweite Phase beginnt mit der Manifestation/ Replikation des Virus in der Lunge. Ab diesem Zeitpunkt beginnt die virale Pneumonie[74]. Diese wird nochmals unterteilt in Pneumonien mit Hypoxämie (IIb) und Pneumonien ohne Hypoxämie (IIa)[90].

Die dritte Phase der Infektion steht für die hyperinflammatorische Reaktion des Körpers. In dieser Phase exazerbiert die Immunreaktion des Körpers auf das (immer noch vorhandene) Agens und es kommt zu einer massiven Freisetzung von Zytokinen[43][90].

Als Risikofaktoren gelten höheres Alter, Übergewicht, Begleiterkrankungen, hohes Fieber >39,0 Grad Celsius und erhöhte Entzündungswerte[86].

Die erst nur lokale Inflammationsreaktion verschlechtert nicht nur weiter den Gasaustausch in der Lunge, sondern kann sich auch zu einer systemischen Inflammation mit konsekutivem Ein- bis Mehrorganversagen entwickeln[60][43]. In diesem Fall sind weitere Symptome wie Kardiomyopathien, Arrhythmien, Schock, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen und Bewusstseinsstörungen zu erwarten[32][49].

Das Akute Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) stellt die Maximalvariante der pneumologischen Klinik von Covid-19 dar[49].

ARDS - Exkurs

Das ARDS als solches beschreibt keine Covid-19-spezifische Reaktion. Vielmehr stellt es eine Reaktion des Lungenparenchyms auf eine kritisch kranke Situation des Körpers dar. Die Auslöser sind sehr weit gestreut. Unter ihnen befinden sich pulmonale wie extrapulmonale Infektionen (vor allem Bakterien, Viren), traumatische Verletzungen wie die Lungenkontusion, Inhalations- und Polytraumata, Verbrennungen, Nieren- und Leberversagen sowie Aspirationen. Die häufigsten Auslöser sind Pneumonien, Sepsis (nicht pulmonaler/pulmonaler Genese) und Polytraumatisierung[6][66].

Inzidenz

Obwohl medial (vor SARS-CoV-2) eher unterrepräsentiert, tritt das ARDS häufiger als wahrgenommen auf. In großen multizentrischen Studien wurden Inzidenzen von 10% bei Patienten auf Intensivstationen mit non invasiver und invasiver Beatmung ermittelt. Die Mortalität lag bei 28 - 46%[12].

Pathogenese

Ein klassisches Merkmal ist der erhöhte Flüssigkeitsgehalt und der verringerte Luftgehalt der Lunge. Die sogenannte „wet lung“ ist bereits früh im ARDS vorhanden[94]. Entscheidend in der Pathogenese ist eine gestörte kapilläre Gefäßmembran durch eine Entzündungsreaktion[7][94]. Diese Entzündungsreaktion kann direkt, zum Beispiel durch

Aspirat, oder indirekt durch Bestandteile des Komplementsystems, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Leukotriene oder Histamine ablaufen[50][69][63].

Manche Autoren unterscheiden in diesem Krankheitsstadium in zwei Phänotypen, dem hyperinflammatorischen Typ mit Parallelen zu einer Sepsis wie inflammatorischen Labormarkern, höherem Vasopressorbedarf sowie höherer Mortalität, und dem hypoinflammatorischen Typ[16].

Die Entwicklung der Lungenschädigung kann grob in drei Phasen eingeteilt werden. Die exsudative Phase, auch Akutstadium, die frühe proliferative Phase und die späte proliferative Phase, auch chronisches Stadium[97].

Die exsudative Phase ist durch die Schädigung des Kapillarendothels und Alveolarepithels gekennzeichnet. Ein diffuser Alveolarschaden („Diffuse alveolar damage“ oder „DAD“) als histopathologisches Korrelat konnte bisher nur in etwa 50% der Fälle nachgewiesen werden[98]. Die schädigenden Einflüsse sorgen für eine verstärkte Durchlässigkeit der Membranen (Capillary leak syndrome) und so für die Entstehung eines eiweißreichen alveolo-kapillären Ödems. Durch weitere Zunahme und das Versagen der Lymphdrainage folgt die Entwicklung eines alveolären Ödems. Das Exsudat ist nun auch mit Fibrin, Erythrozyten und Leukozyten angereichert[94][97].

In der frühen proliferativen Phase sind hyaline Membranen histologisch nachzuweisen. Die Kapillaren sind zum Teil mit Mikrothromben verschlossen. Es findet schon eine leichte Fibrosierung statt. Diese ist aber noch vollständig reversibel[97].

Die späte proliferative Phase ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägtere Fibrosierung. Es finden sich verdickte Alveolarsepten und narbige Bindegewebszüge. Es entstehen zystische Lufträume. Die alveolo-kapilläre Membran ist deutlich verdickt. Arteriolen und Kapillaren sind zum Teil fibrotisch verschlossen[97].

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des ARDS basiert auf einer Erhöhung des extrazellulären Lungenwassers (nicht kardiogenes Lungenödem) und einer damit einhergehenden arteriellen Hypoxämie. Der kolloidosmotische und pulmonalvenöse Druck ist hier normal, der pulmonalarteriolen Widerstand erhöht[115]. Die erhöhte Permeabilität der Membranen führt erst zu einem interstitiellen und nachfolgend zu einem alveolären Ödem. Das Ödem entwickelt sich 12- 24 Stunden nach der initialen Schädigung und führt zusätzlich zu Atelektasen[94].

Die pulmonale Compliance ist durch das extrazelluläre Lungenwasser und den zunehmenden fibrotischen Umbau erniedrigt[6].

Die arterielle Hypoxämie (Abfall des p_aO_2 unter 63 mmHG) ist überwiegend bedingt durch einen intrapulmonalen Rechts-links-Shunt und durch eine Störung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses[26].

Beim Rechts-links-Shunt wird das Blut aus dem rechten Ventrikel des Herzens durch nicht belüftete Bereiche der Lunge geführt und anschließend in Richtung des linken Ventrikels. Je größer das Shuntvolumen, desto größer die Hypoxie. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion ist gestört und bei Ausbreitung der unbelüfteten Bereiche nicht in der Lage, das Shuntvolumen zu kompensieren[26][115].

Die Gebiete der Lunge, die noch am Gasaustausch teilnehmen, aber einen erniedrigten Ventilations/Perfusionsquotienten aufweisen, tragen ebenfalls zur Hypoxämie bei[26].

Bereits früh entwickeln die Patienten eine pulmonale Hypertonie und entsprechend eine Rechtsherzbelastung. Diese ist durch Thrombosen in der Lungenstrombahn und die hypoxische Vasokonstriktion der Lungenarteriolen bedingt[115].

Es werden drei Zonen der Lunge im ARDS unterschieden. Das Gewebe wird in eine Zone H, eine Zone R und eine Zone D eingeteilt. Die ventilierten und nicht ventilierten Bereiche der Lunge sind unausgewogen verteilt. Die nicht ventilierten Bereiche befinden sich vor allem in den abhängigen Lungenarealen[33].

Die Zone H (healthy) stellt den noch verbliebenden gesunden Anteil der Lunge dar. Hier sind die Compliance, das Ventilations-/Perfusionsverhältnis und die funktionelle Residualkapazität weitestgehend normal. Diese Zone wird auch als „baby lung“ bezeichnet. Die Zone R (recruitable) ist geprägt durch Atelektasen. Diese lassen sich bei Installation eines passenden positiven endexpiratorischen Atemwegsdruckes (PEEP) eröffnen und stehen dann dem Gasaustausch zur Verfügung. In der Zone D (diseased) findet gar kein Gasaustausch statt. Diese Bereiche sind nicht zu rekrutieren und es besteht ein vollständiger Shunt[35][34][33].

Klinik

Die ersten Symptome treten, nach dem initialen Ereignis, innerhalb von 12 Stunden bis 7 Tagen auf[87]. Eine vertiefte und beschleunigte Atmung zeigt früh eine erhöhte Atemarbeit an. Diese wird, bei zunehmender Dekompensation des respiratorischen Systems, als stärker werdende Dyspnoe wahrgenommen. Es zeigt sich in der Blutgasanalyse häufig eine Hyperventilation (erniedrigtes $paCO_2$ unter 35 mmHG), eine respiratorische Alkalose (Blut-pH-Wert über 7,45) und eine (leichte bis schwere) Hypoxämie (erniedrigtes paO_2 unter 63 mmHG, Oxygenierungsindex < 200 mmHg unter maximaler Sauerstoffinsufflation über Nasenbrille oder High-flow nasal cannula)[6][80].

Das Vorliegen einer Zyanose, starker Dyspnoe, einer Tachykardie, Verwirrtheit oder Somnolenz mit weiter gesteigerter Atemarbeit zeigen den kritisch-kranken Zustand des Patienten an. Das Röntgen zeigt ein zunehmendes Lungenödem, bei aber sehr variablem Erscheinungsbild[6].

Bei infaustem Fortschreiten des ARDS entwickelt sich aufgrund zunehmender Ventilation funktionellen Totraums eine respiratorische Globalinsuffizienz. Trotz hoher Beatmungsdrücke und hoher inspiratorischer Sauerstofffraktion im Atemgas ist die Hypoxämie und Hyperkapnie des Patienten nicht auszugleichen. Radiologisch sind flächige, konfluierende Verschattungen zu sehen. Zu einem fatalen Ausgang führt neben dem hypoxämischen Herz-Kreislauf-Versagen, vor allem ein extrapulmonales Multiorganversagen[93][6][11].

Diagnostik

Die Diagnose des ARDS wird klinisch und anhand bildgebender Verfahren der Lunge (Röntgen-Thorax, Thorax-CT) gestellt. Es stehen derzeit keine spezifischen Laborparameter zur Verfügung. Die Diagnose wird gestellt bei entsprechender Konstellation aus dem Timing des Auftretts, den Symptomen des Patienten, röntgenologisch mit Zeichen von diffusen bilateralen Infiltrationen, einer Erhöhung des extravasalen Lungenwassers (kein hartes Kriterium der Berlin-Definition) und dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie eines kardialen Lungenödems, einer bakteriellen/viralen Pneumonie oder einer Lungenarterienembolie[80].

Die Einteilung des Schweregrades wird nach Schwere der Oxygenierungsstörung beurteilt und korreliert mit der Mortalität des ARDS. Die Oxygenierungsstörung wird mit dem Oxygenierungsindex (p_aO_2/F_iO_2) beschrieben[80]

- Ein mildes ARDS wird definiert bei einem Oxygenierungsindex von ≤ 300 mmHg, aber ≥ 200 mmHg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 mbar.
- Ein moderates ARDS wird definiert bei einem Oxygenierungsindex von ≤ 200 mmHg, aber ≥ 100 mmHg mit PEEP ≥ 5 mbar.
- Ein schweres ARDS wird definiert bei einem Oxygenierungsindex von ≤ 100 mmHg mit PEEP ≥ 5 mbar[80].

Therapie

Eine kausale Therapie des ARDS existiert bisher nicht. Die suffiziente Sauerstoffversorgung und die Applikation eines positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) bilden die Grundpfeiler, um möglichst viel potenziell „ventilierbares“ Lungengewebe zu rekrutieren. Die Behandlung des auslösenden Ereignisses, das Volumenmanagement und die Kontrolle von Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Versagen oder sekundärer Infektionen bestimmt im Wesentlichen die Mortalität[9].

In der Beatmungstherapie werden drei Techniken der Sauerstoffapplikation bei ARDS-Patienten unterschieden (abgesehen von der einfachen Insufflation über Nasenbrille oder Maske).

Zu Anfang steht die High- Flow- Sauerstofftherapie, bei der es möglich ist, die Sauerstoffkonzentration im zugeführten Luftgemisch bis auf 100% stufenlos zu erhöhen. Gleichzeitig kann über den einstellbaren hohen Fluss (20- 60l/min) des Sauerstoffs ein PEEP generiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten im akuten Atemversagen die Luftnot, die Atemanstrengung, die Oxygenierung und eine Kohlenstoffdioxidauswaschung verbessert werden[96][81].

Der nächste Schritt wäre die Etablierung einer nicht invasiven Beatmung (NIV). Bei der NIV wird dem Patienten eine Atemunterstützung gegeben beziehungsweise er wird mandatorisch beatmet wie bei einer invasiven Beatmung, nur dass hier eine Nasenmaske, Mundnasenmaske oder ein Beatmungshelm verwendet werden kann. Über eine gute sitzende NIV-Maske oder einen Beatmungshelm kann ein zuverlässiger PEEP aufgebaut werden, sodass die Berlin- Definition angewendet werden kann. So kann dem Patienten möglicherweise die Intubation erspart bleiben[4][3]. Die Indikation zur NIV muss jedoch hinterfragt werden, sobald Patienten über längere Zeit einen nicht-kontrollierbaren Atemdrive entwickeln und so die hohen Atemwegsdrücke die Lunge weiter schädigen könnten[13].

Die invasive Beatmung stellt eine weitere Eskalationsstufe der Beatmungstherapie dar. Hier wird der Patient mittels Endotrachealtubus oder via Trachealkanüle beatmet. Gerade hier ist die Möglichkeit der Atemwegssicherung, der kontinuierlichen PEEP- Erhaltung und der Applikation von höherer F_iO_2 entscheidend[6].

Die Anwendung der jeweiligen Techniken richtet sich je nach Schweregrad des ARDS. Die High-Flow-Sauerstofftherapie wird im milden und „leicht“ moderaten ARDS empfohlen. Die Anwendung der NIV-Therapie kann im leichten und im Übergang zum moderaten ARDS angewendet werden, wobei der Verlauf sehr eng beurteilt werden muss und bei Anzeichen von High- Flow- oder NIV- Versagen (keine Verbesserung nach einer Stunde /Verschlechterung des Oxygenierungsindex, Atemfrequenzen ≥ 30 /min und hohe

Tidalvolumina des Patienten) auf eine invasive Beatmung umgestellt werden soll. Die direkte Intubation wird empfohlen bei Patienten mit neurologischen Symptomen ($GCS \leq 8$), bei Patienten mit kardio-vaskulärer Instabilität und mit einem Oxygenierungsindex von unter 150 mmHg[9]. Diesen Empfehlungen stehen der in der Praxis gelebten Einzelfallbetrachtung des jeweiligen Patienten gegenüber.

Priorität hat die lungenprotektive Beatmung im ARDS. Hier wird ein maximales Hubvolumen von 6 ml/kg KG appliziert, um eine Überdehnung der „ventilierbaren“ Lungenareale zu vermeiden (VILI= Ventilator induced lung injury). Gleichzeitig wird versucht, einen PEEP über dem Airway Opening Pressure (AOP) einzustellen, um die Alveolen offen zu halten. Zur Vermeidung eines Barotraumas sollte der maximale end-inspiratorische Plateaudruck unter 30 cm H₂O, der Driving Pressure unter 15 cm H₂O bleiben[113][9].

Als Ultima Ratio ist die Anlage einer veno- venösen- extracorporalen Membran-oxygenierung (vv-ECMO) möglich. Es wird so ermöglicht, außerhalb des Körpers das Blut mit Sauerstoff anzureichern und Kohlenstoffdioxid zu eliminieren. Nun ist man in der Lage, den Patienten ultraprotektiv (< 4 ml/ kg KG) zu beatmen und die Lunge weiter zu schonen, indem man den Beatmungsstress reduziert[9][85].

Weitere supportive Therapiemöglichkeiten umfassen das Volumenmanagement, die Bauchlage und Rescue-Maßnahmen wie die Applikation von Muskelrelaxanzien und die Gabe von inhalativen Vasodilatoren[9]. Das intra- und extravasale Volumen des Patienten kann über die Gabe von kristalloider Flüssigkeit, Schleifendiuretika oder extracorporale Hämofiltration (CVVHDF) beeinflusst werden. Die gegenwärtigen Studien weisen eher auf einen Vorteil des restriktiven Volumenmanagements hin, soweit es die Kreislauftsituation zulässt[95]. Die Bauchlage wird zur besseren Oxygenierung und Sekretmobilisierung bereits ab dem „moderaten“ ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) empfohlen[56]. Muskelrelaxanzien wurden schon des Öfteren in der Behandlung des ARDS diskutiert. Frühere Studien hatten einen positiven Effekt bei einer Relaxierung in den ersten zwei Tagen des schweren ARDS gesehen. Der Benefit des Einsatzes von Muskelrelaxanzien im ARDS wurde mittlerweile in Frage gestellt. Aktuell wird die Muskelrelaxierung eher als ein Rescue-Manöver bei schwerster Hypoxämie angesehen[64]. Die Gabe von inhalativen Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklin wird ebenfalls nur als Rescue-Maßnahme empfohlen[9].

Inwieweit diese Eigenschaften auch auf das COVID-19 induzierte ARDS zutreffen ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand laufender Untersuchungen.

Extrapulmonale Manifestationen von COVID-19

COVID-19 beeinträchtigt auch das Herz- und Kreislaufsystem des Menschen. Die beschriebenen Veränderungen im Gerinnungssystem, die starke Inflammationsreaktion und die Affinität des Virus zu ACE-2-Rezeptoren mit entsprechendem Einfluss auf das RAAS bilden hier vermutlich die Grundsteine der Manifestation. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, Myokarditis, neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen und ventrikulärer Dysfunktion[22].

An neurologischer Symptomatik ist häufiger mit Schwindel und Übelkeit, Kopfschmerzen sowie Desorientierung zu rechnen. Seltener wurden auch cerebrale thrombo-embolische beziehungsweise hämorrhagische Ereignisse und Enzephalopathien beschrieben[71].

Aus dem hämatologischen und immunologischen Formenkreis wurde von Leukozytosen, Lymphozytopenien, Neutrophilen und Thrombozytopenien berichtet. Wie erwähnt, sind auch deutliche Erhöhungen der Entzündungsparameter (CRP, Ferritin, Interleukin-6, LDH) zu verzeichnen und eine Erhöhung der Gerinnungsfaktoren D-Dimere und Fibrinogen[86].

Mögliche COVID-19 assoziierte gastrointestinale Symptomatik umfasst Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhöen, Leberwerterhöhung und Leberfunktionsstörungen sowie seltener Mesenterialischämien und Blutungen [72]. Ob Blutungen und Ischämien das Ergebnis einer direkten zytotoxischen Wirkung des SARS-CoV-2 oder eher einer assoziierten sekundären Leber- und Gerinnungsdysfunktion zuzuschreiben sind, ist nicht abschließend geklärt.

Zu renalen Manifestationen gehören das akute Nierenversagen (AKI), Elektrolyt-Entgleisungen, Protein- und Hämaturie[19].

Inwieweit diese Phänomene durch die direkte Virusschädigung am jeweiligen Gewebe beziehungsweise Organsystem oder als Phänomen der allgemeinen Sepsis einzuordnen ist, bedarf noch weiter Abklärung.

Therapie von COVID-19

Die supportive Therapie stellt bei COVID-19 den entscheidenden Grundpfeiler der Behandlung dar. Sie ist anderen viralen Atemwegsinfektionen ähnlich. Darin eingeschlossen sind unter die Sauerstoffapplikation zur Aufrechterhaltung einer Normoxämie, die Volumensubstitution, die prophylaktische Antikoagulation, und die Kontrolle von sekundären Infektionen[52]. Bis zu diesem Zeitpunkt sind schon COVID-19-spezifische Medikamente zugelassen worden. Remdesivir war vormals empfohlen bei Patienten mit Pneumonie und Sauerstoffpflichtigkeit, die initial ermutigenden Daten zum Remdesivir-Einsatz wurden mittlerweile relativiert. Dexamethason in einer Dosis von 6 mg täglich zeigte in der RECOVERY-Studie, verabreicht für bis zu 10 Tage nach Symptombeginn, bei schweren Verläufen mit Beatmungspflichtigkeit und bei Patienten, die Sauerstoffsupplementation benötigen, ein verbessertes Gesamtüberleben [99][88][48]. Die Daten aus Studien zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma blieben inkonklusiv, sodass hier aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Monoklonale Antikörper können bei oligosymptomatischen Patienten mit geringen Sauerstoffbedarf sowie bei immunsupprimierten Personen eingesetzt werden. Neuere antivirale Medikamente wie Molnupiravir können bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf und Risikoprofil für schwere Verläufe verabreicht werden. Die Anwendung von Interleukin-6-Blockern (Tocilizumab) wird, gemeinsam mit Dexamethason, zur Therapie in der dynamischen Verschlechterung der hyperinflammatorischen Phase der Erkrankung empfohlen[99].

Impfung

Gegen die SARS-Cov-2 Infektion existieren einige vielversprechende Impfungen. Es handelt sich meist um mRNA-, DNA- und Vektor- Impfstoffe. Firmen wie BioNTech/Pfizer (mRNA-Impfstoff), Janssen (Vektor-Impfstoff auf Adenovirus-Basis), Moderna (mRNA-Impfstoff), Novavax (Protein-Untereinheiten-Impfstoff) können bis zu 95% Schutz vor einem schweren Verlauf einer SARS-Cov-2 Infektion vorweisen. Inwiefern die aktuellen Impfstoffe auch einen Schutz vor zukünftigen Varianten bieten, bleibt abzuwarten. Die aktuelle Aufgabe der Impfstoffhersteller besteht insbesondere darin, die Wirksamkeit der Präparate gegen die Omikron-Variante von SARS-CoV-2 sowie weitere zukünftige Varianten zu erweitern.

Long COVID

Dieser Begriff beschreibt die Persistenz von bestimmten Symptomen über vier Wochen nach einer COVID-19 Infektion hinaus. Wenn diese Symptomatik länger als zwölf Wochen ab Infektion bestehen, wird gemäß aktueller WHO-Definition von einem Post-COVID-Syndrom gesprochen[92]. Es wird häufig über weiterbestehende Fatigue, Luftnot, eingeschränkte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit berichtet. Man geht bisher, unabhängig des vorangegangenen Infektionsverlaufs, von einer durchschnittlichen Häufigkeit von 15 Prozent der Patienten aus. Nach schweren Verläufen treten die Symptome häufiger auf, doch es wird auch nach milden Verläufen von Long COVID berichtet. Die Ursachen sind bisher unbekannt. Es wird eine andauernde Persistenz des Virus in den Zellen diskutiert. Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung und zielt so überwiegend auf supportive Maßnahmen ab[53].

Die Zahl der Betroffenen und die Schwere der Folgesymptome einer COVID-19-Infektion könnte die Gesundheitssysteme vieler Länder in Zukunft erheblich belasten[68].

Influenza

Influenzaviren sind umhüllte RNA- Viren und gehören zu den Orthomyxoviren. In der Lipidhülle des Virus sind die Proteine Hämagglutinin(H) und Neuraminidase(N) lokalisiert. Durch Reassortment können die Proteine zwischen den Subtypen getauscht werden und es entsteht eine große Variabilität. Die Influenzaviren werden in vier Subtypen (A, B, C und D) eingeteilt, wobei nur die Subtypen A, B (und C bei Kindern) eine wesentliche Rolle für den Menschen spielen[65][31]. Seit 2009 zirkulieren unter den Menschen die Influenza A-Subtypen H1N1-pdm09 und H3N2 sowie die Influenza B mit der Yamagata- und Victoria- Linie[54]. Der aviären Variante A- H5N1 gelingt seit 2003 auch immer wieder eine Infektion des Menschen mit zum Teil schweren Verläufen[75].

In Deutschland tritt die Influenza saisonal vor allem in den Wintermonaten auf. Pandemische Ausbrüche sind bekannt. Der letzte datiert auf die Saison 2009 (Schweinegrippe) mit geschätzten 200.000 Toten weltweit[91]. Übertragen werden Influenzaviren überwiegend über Tropfen. Gerade Husten und Niesen sorgen für eine weite Verbreitung. Auch ist der direkte Kontakt auf kontaminierten Oberflächen ein möglicher Ansteckungsweg[54].

Die Inkubationszeit beträgt ein bis zwei Tage. Die meist plötzlich einsetzenden Symptome sind Husten, Fieber, Muskel- und/oder Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Krankheitsgefühl, auch von Rhinorrhoe und Übelkeit/ Erbrechen wurde berichtet. Die Krankheitsdauer wurde mit 5 bis 7 Tagen ermittelt[103].

Bei einem geringen Teil der Patienten kommt es zu einem schweren Verlauf. Hier sind vor allem jüngere Kinder und ältere Patienten mit chronischen Erkrankungen gefährdet. Die Entwicklung einer schweren viralen Pneumonie oder einer sekundären Infektion (bakterielle Superinfektion) kann den Verlauf bis zu einem ARDS und Mehrorganversagen verkomplizieren [89]. Gleichzeitig sind die Exazerbation einer bestehenden Lungenerkrankung oder Herzerkrankung zu beobachten[84].

Therapeutisch werden, neben der supportiven Therapie, Neuraminidasehemmer wie Oseltamivir und Zanamivir eingesetzt[61].

Gegen die Influenza besteht die Möglichkeit einer Impfung. Diese wird allen Menschen über 60 Lebensjahren, chronisch Kranken, Gesundheitspersonal und Menschen mit Kontakt zu Risikogruppen empfohlen[67].

Problemstellung

Infektionen mit SARS-CoV-2 als auch Influenzaviren können schwere Verläufe annehmen. Die kausalen Therapiemöglichkeiten sind beschränkt, somit kommt der supportiven Therapie größere Bedeutung zu. Die Entwicklung eines ARDS während dieser Verläufe birgt immer noch eine hohe Mortalität[12]. Das Verständnis der Pathophysiologie und die sich daraus ableitende Therapie sind für das Überleben der Patienten essentiell[34].

Während der SARS-CoV-2 Pandemie gab es immer wieder Diskussionen um das von SARS-CoV-2 ausgelöste ARDS. Es wurde über ein „atypisches ARDS“ spekuliert[37]. Bei erhaltener Compliance, wenig Rekrutierungspotential, aber schwerem hypoxischem Lungenversagen wurde über einen starken Ventilations-/Perfusions- Mismatch und „Rechts-Links-Shunting“ als Hauptkomponente der Pathophysiologie diskutiert[36]. Entsprechend wurden Standards der etablierten ARDS-Therapie in Frage gestellt und es wurde versucht, die Therapie an diese Überlegung anzupassen[76]. Im Zuge weiterer Untersuchungen wird die Theorie um ein „atypisches ARDS“ aber wieder deutlich kritischer gesehen und die „Atypie“ wird eher der Frühphase des ARDS zugeschrieben[32].

Diese Untersuchung soll Unterschiede und Gemeinsamkeiten in Beatmungsparametern und Lungenmechanik zwischen einer Patientenkohorte mit Covid-19 ausgelöstem ARDS (CARDS) und einer Kohorte mit ARDS durch eine Influenza-Infektion verifizieren, um die Eigenschaften des CARDS zu beleuchten und Therapiemöglichkeiten zu diskutieren. Unterscheiden sich die beiden Kohorten in Compliance, PEEP-Anwendung und -Nutzen sowie der Intensität der Beatmung (Oxygenierungsindex, inspiratorische Beatmungsdrücke, Ventilatory Ratio)?

Methoden

Design

Diese Studie untersucht vergleichend retrospektiv Parameter der Lungenmechanik und der Blutgase, an zwei Patientenkohorten mit jeweils 25 Patienten im Akuten Lungenversagen (ARDS), die innerhalb der letzten 12 Monate (für COVID-19), bzw. der letzten 10 Jahre (für Influenza-A/B) auf der Intensivstation der Klinik für Innere Medizin V des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Die beiden Kohorten waren nochmals in Subkohorten gegliedert (mit und ohne ECMO). Die Randomisierung erfolgte 1:1 nach „matched pairs“ hinsichtlich Alter, Geschlecht (soweit möglich), BMI und Oxygenierungsindex bei Aufnahme zwischen den Kohorten. Die Kohorten waren eingeteilt in:

- Patienten mit ARDS, invasiver Beatmung und Covid-19 ohne ECMO (12)
- Patienten mit ARDS, invasiver Beatmung und Covid-19 mit ECMO (13)

- Patienten mit ARDS, invasiver Beatmung und Influenza ohne ECMO (9)
- Patienten mit ARDS, invasiver Beatmung und Influenza mit ECMO (16)

Die historische Influenzakoorte wurde von uns in einem Zeitraum von maximal 10 Jahren rekrutiert, um die Vergleichbarkeit der Therapie des ARDS möglichst genau zu halten. Aufgrund der pandemischen Situation mit monatelangen Lockdowns, Abstandsregeln und verbesserter Hände- und Hustenhygiene waren kaum rezente Influenzafälle zu verzeichnen. So mussten wir eine retrospektive Auswertung vornehmen.

Im Einzelnen wurden folgende Parameter der Beatmung gesammelt: Anzahl der Tage mit invasiver Beatmung insgesamt, die intendierte Beatmungsfrequenz und die gleichzeitige reale Atemfrequenz, der Plateaudruck, der PEEP, die Sauerstofffraktion im Atemgas, der Beatmungsmodus, die Art des Zugangs (Trachealkanüle oder Endotrachealtubus), das Tidalvolumen und das Atemminutenvolumen. Zusätzliche supportive Maßnahmen wie die Lagerungstherapie (Rücken- oder Bauchlage) und die Art der Sedierung (Intravenöse oder inhalative Sedierung und Relaxierung) wurden erfasst. An physiologischen Parametern wurden die Körpertemperatur, der paO_2 , der $paCO_2$, der pH- Wert, der Base Excess, das Bicarbonat, der Hämoglobingehalt im Blut, die Sauerstoffsättigung, die reale Atemfrequenz unter Spontanatmung, der Oxygenierungsindex und die Lungencompliance ermittelt. An Basisdaten wurden das Alter, das Gewicht, die Größe, der BMI, das Geschlecht und der Tag der Aufnahme ermittelt.

Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

Es wurden Patienten mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis, die auf der Intensivstation der Inneren Medizin 5 (M5-ICU) lagen, eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens 48 Stunden invasiv beatmet gewesen sein. Dies möglichst in einem kontrollierten Beatmungsmodus (PCV). Ein ARDS musste gemäß nach Berlin-Kriterien nachgewiesen sein.

Ausschlusskriterien

Patienten, die unter 48 Stunden invasiv beatmet worden sind und Patienten ohne SARS-CoV-2 Nachweis wurden ausgeschlossen. Auch Patienten ohne ARDS oder mit alleiniger nicht-invasiver Beatmung (NIV) wurden ausgeschlossen. Patienten, die zum Weaning von Beatmung/ ECMO von externen Kliniken auf die M5-ICU verlegt wurden sowie Patienten, bei denen bereits über 28 Tage nach Erstdiagnose der Infektion vergangen waren, wurden nicht eingeschlossen. Es wurden weiterhin Patientenfälle ausgeschlossen, wenn der Patient wiederholt in Behandlung gewesen ist. Entsprechend wurde nur der erste Fall (mit passender Diagnose) eingeschlossen.

Datensammlung

Die Daten der Patienten wurden den Akten und Verlaufskurven der Intensivstation entnommen. Des Weiteren wurden Patientendaten aus dem Krankenhausinformationssystem (SAP Deutschland, SE & Co KG, Walldorf, Deutschland) entnommen. Die Daten der SARS-CoV-2 Kohorte wurden im Zeitraum zwischen 03/2020 bis 03/2021 gesammelt. Die Datenabfrage im digitalen System bezog sich auf die Influenza- positive Kohorte und schloss die folgenden Diagnoseschlüssel ein:

- J10 + J80 ohne OPS 8-852.0 (Influenza- Infektion, mit ARDS ohne ECMO)
- J10 + J80 mit OPS 8-852.0 (Influenza- Infektion, mit ARDS inklusive ECMO)

Der Zeitraum des Einschlusses befand sich innerhalb 2020 bis 2010.

Die primäre Fixierung der Daten erfolgte über Microsoft Excel. In den ersten drei Tagen der Beatmung auf der Intensivstation der Inneren Medizin V wurden zu drei festen Zeitintervallen (06:00 – 14:00 – 22:00 – 06:00 Uhr) Mittelwerte der zu untersuchenden Parameter gebildet. Ab dem vierten Tag wurden übertägig Mittelwerte des Tagesintervalls gebildet (06:00 – 06:00 Uhr). Ab dem zwanzigsten Beatmungstag wurden die Tagesintervalle nur noch alle vier Tage bestimmt. Es wurden Werte bis zum 28. Beatmungstag oder Tod oder Verlegung des Patienten erfasst.

Verglichen wurden an den Beatmungstagen 1, 2, 4, 8, 16 die Parameter positiver end-

expiratorischer Druck (PEEP), Plateau druck, driving pressure, intendierte Beatmungsfrequenz und reale Atemfrequenz sowie die hiervon ableitbaren Größen (s.u.).

Es wurden anhand der Blutgasanalyse und Respiratoreinstellungen der Oxygenierungsindex, die statische Compliance des respiratorischen Systems (i.e. die gemeinsame Compliance von Lunge und Thoraxwand) und die Ventilatory Ratio (definiert als Atemminutenvolumen (ml/min) \times PaCO₂ (mm/Hg)] / (ideales Körpergewicht \times 100 \times 37.5 \times (ml(min) \times mm/Hg)) berechnet. Als Endpunkte wurden die 28-Tages-Mortalität, beziehungsweise Verlegung von ICU, genommen.

Analyse

Die Daten wurden mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS (IBM SPSS Statistics 26) analysiert. Unterschiede in quantitativen Zielgrößen wurden anhand des t-Tests für normalverteilte, Mann-Whitney-Rangsummentests für nicht normalverteilte Zielgrößen und mittels LogRank-Tests bei Kaplan-Meier Überlebenskurven ermittelt. Ein p- Wert von <0,05 wurde als signifikant gewertet. Um für multiple statistische Tests zu korrigieren, wurde die modifizierte Bonferroni-Methode gewählt.

Ergebnisse

In die Covid-Kohorte wurden 28 Patienten eingeschlossen. Drei Patienten wurden aufgrund der langen Beatmungszeit ($T > 16$), vor der Verlegung auf die M5-ICU, für die Analyse ausgeschlossen.

In die Untersuchung wurden 25 Patienten mit COVID-19-assoziiertem Lungenversagen und 25 Patienten mit Influenza-assoziiertem ARDS als historische Vergleichskohorte eingeschlossen. Die Behandlung der COVID-Patienten fand im Zeitraum von März 2020 bis zum Verfassungszeitpunkt der Arbeit statt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Influenza-positive Patienten aus den letzten 10 Jahren (2010 – 2020) rekrutiert.

Tabelle I zeigt die Basisdaten der Patienten beider Gruppen im Vergleich. Von den 25 COVID-positiven Patienten erhielten 13 im Verlauf eine veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung, 12 wurden konventionell beatmet. In der Vergleichsgruppe war der Anteil an Patienten mit vv-ECMO vergleichsweise höher (16 von 25).

Die COVID-19-Patienten waren im Mittel 6 Jahre älter (61,7 [\pm 12,6] Jahre vs. 54,2 [\pm 15,3] Jahre, $p = 0,082$). Die Verteilung zwischen den Geschlechtern lag für COVID-19-Patienten bei 20 männlichen gegenüber 5 weiblichen (80% male vs. 20% female). In der Influenza-positiven Kohorte lag die Verteilung bei 16 männlichen gegenüber 9 weiblichen (64% male vs. 36% female). Der BMI war für die COVID-19-Patienten um 1,8 kg/m² höher (32,3 [\pm 7,9] vs. 31,5 [\pm 9,6], $p = 0,781$).

Die häufigsten Vorerkrankungen und Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Adipositas (BMI > 30 kg/m²) und Diabetes mellitus Typ II.

Tabelle I – Basisdaten der Studienpopulation

	COVID (n = 25)	Influenza A / B (n = 25)	Signifikanz
Alter bei Aufnahme	61,7 [\pm 12,6]	54,2 [\pm 15,3]	P = 0,082
male / female	20 / 5	16 / 9	
Größe	1,77 [\pm 0,09]	1,73 [\pm 0,07]	P = 0,105
Gewicht	100,4 [\pm 21,3]	95,9 [\pm 31,2]	P = 0,573
BMI	32,3 [\pm 7,9]	31,5 [\pm 9,6]	P = 0,781
Vorerkrankungen:	Adipositas (19) Arterielle Hypertonie (13) Diabetes mellitus Typ II (3)	Adipositas (10) Arterielle Hypertonie (10)	

Koronare	Diabetes mellitus Typ II
Herzerkrankung (3)	(9)
Systolische	Koronare
Herzinsuffizienz (3)	Herzerkrankung (6)
Lungenarterienembolie	COPD (4)
(3)	Niereninsuffizienz (3)
Apoplex (4)	Epilepsie (2)
Systemische	Vorhofflimmern
Autoimmunerkrankungen	Cystische Fibrose
	Myokardinfarkt
	Asthma bronchiale

/ Basisdaten

Insgesamt zeigt sich, dass beide Gruppen mit Ausnahme von Alter und Anteil an männlichen Patienten gut vergleichbar waren. Der Altersunterschied zeigte sich im nicht-parametrischen Test als nicht-signifikant ($p = 0.065$).

Zunächst wurden Blutgase, Oxygenierungsindex und Beatmungsparameter beider Gruppen am Tag der Intubation verglichen. Hierbei zeigte sich, dass es zwischen COVID-19- und Influenza-bedingtem ARDS nur wenige Unterschiede gab.

Die COVID-19-Patienten zeigten im Mittel eine etwas schlechtere Oxygenierungsleistung (paO_2 84.4 [76.8 – 92.1] vs. 93.3 [71.8 – 114.8], $p = 0.31$), allerdings war der PEEP im Mittel niedriger (12.0 mbar [9.6 – 13.5 mbar] vs. 13.0 [9.0 – 15.5] mbar, $p = 0.37$). Auch Spitzendrücke, delta-P und Blutgase waren gut vergleichbar (s. Tabelle II).

Deutlichere Unterschiede zeigten sich jedoch in Tidalvolumen, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen. COVID-19-Patienten hatten im Mittel ein höheres Tidalvolumen (7,69 ml/kg KG (7,12 – 8,12 ml/kg KG) vs. 5,12 ml/kg KG (3,14 – 8,40 ml/ kg KG), $p = 0.124$), unter vergleichbarem delta-P, höhere Atemfrequenzen (20.0 /min (15.0 -21.3 /min) vs. 14 /min (12.5 – 17.5 /min), $p = 0.011$) zur ausreichenden Decarboxylierung und dementsprechend auch höheres Atemminutenvolumen. Tabelle II gibt einen Überblick über die Beatmungsparameter und Blutgase beider Gruppen am 1. Tag der invasiven Beatmung.

Tabelle II – Vergleich Beatmungsparameter – I – Horizontaler Vergleich der Beatmungsparameter und Blutgase am 1. Tag der invasiven Beatmung

	COVID-19	Influenza A / B	Sig. Im 2-seitigen T-Test (Bonferroni-korrigiertes Signifikanz-Niveau von 0,05 mit 9 unabhängigen Tests)
paO ₂	84.4 [76.8 – 92.1] n = 14	93.3 [71.8 – 114.8] n = 9	P = 0.313 (0.017 nach Bonferroni)
FiO ₂	0.6 [0.49 – 0.70] n = 14	0.75 [0.53 – 0.84] N = 9	P = 0.227
paCO ₂	42.1 [38.1 – 46.0] n = 14	45.0 [38.1 – 51.9] n = 9	P = 0.384 (0.017 nach Bonferroni)
pH	7.39 [7.37 – 7.41] n = 14	7.34 [7.30 – 7.39]] N = 8	P = 0.03 (0.017 nach Bonferroni)
Horowitz-Index	127.9 [112.8 – 161.3] N = 14	135.4 [100.3 – 180.4] N = 9	P = 0.557
PEEP	12.0 [9.6 – 13.5] N = 14	13.0 [9.0 – 15.5] N = 9	P = 0.369
Plateaudruck	23.5 [20.8 – 29.0] N = 14	25.0 [24.0 – 28.5] N = 9	P = 0.561
Delta-P	13.5 [10.8 – 16.0] N = 14	12.0 [11.0 – 14.5] N = 9	P = 0.643
Tidalvolumen	551 [434.5 – 593.8] N = 14	431 [210 – 572] N = 9	P = 0.124
Tidalvolumen / kg KG	7.69 [7.12 – 8.12] N = 14	5.12 [3.14 – 8.40] N = 8	P = 0.059
Reale Atemfrequenz**	20.0 [15.5 – 21.3] N = 14	14.0 [12.5 – 17.5] N = 9	P = 0.011
Atemminutenvolumen (AMV)	10.7 [7.2 – 12.2] N = 14	6.0 [2.5 – 10.1] N = 9	P = 0.013

II Vergleich der Beatmungsparameter

*Beide Gruppen enthalten Patienten, die zuvor an externen Kliniken invasiv beatmet wurden und erst im Verlauf ans UKS verlegt wurden, teilweise auch im Rahmen einer externen ECMO-Kanülierung. Dementsprechend ist der Anteil der Patienten, für die Daten über die ersten Tage der invasiven Beatmung vorliegen, geringer. In Klammern sind jeweils die für diesen Tag möglichen Stichprobengrößen genannt.

** Es wurde die reale Atemfrequenz berücksichtigt. Zeigten Patienten unter kontrollierter Beatmung Eigenatmung, die über Pressure Support unterstützt wurde (CPAP/ASB), so wurde nicht die intendierte, sondern die tatsächliche Atemfrequenz gemessen.

Bei dem horizontalen Vergleich der Compliance und der Ventilatory Ratio zeigten sich signifikante Ergebnisse bei der Ventilatory Ratio. Diese war bei den COVID-19 Patienten höher. (1.57 (1.31 – 1.84) vs. 0.91 (0.44 – 1.38), $p = 0.006$). Der Vergleich der Compliance von Lunge und Thorax ergab für COVID-19 eine tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant höhere statische Compliance (40.7 ml (31.8 – 46.7 ml/cmH₂O)) verglichen mit der Influenza-Gruppe (31.4 ml/cmH₂O (13.7 – 42.8 ml/cmH₂O), $p = 0.198$) zu Beginn der invasiven Beatmung. (s. Tabelle III)

Tabelle III - Horizontaler Vergleich der Beatmungsparameter und Blutgase am 1. Tag der invasiven Beatmung (Compliance / Ventilatory Ratio)

	COVID-19	Influenza A / B	Sig. Im 2-seitigen T-Test (Bonferroni-korrigiertes Signifikanz-Niveau / Mann-Whitney-U-Test)
Compliance von Lunge und Thorax	40.7 [31.8 – 46.7] ml/cmH ₂ O N = 14	31.4 [13.7 – 42.8] ml/cmH ₂ O N = 9	P = 0.198
Compliance von Lunge und Thorax / kg idealisiertes KG	0.57 [0.48 – 0.70] ml/cmH ₂ O N = 14	0.41 [0.20 – 0.59] ml/cmH ₂ O N = 8	P = 0.150
Ventilatory Ratio	1.57 [1.31 – 1.84] ml/cmH ₂ O N = 14	0.91 [0.44 – 1.38] ml/cmH ₂ O N = 7	P = 0.006

III Vergleich von Compliance und Ventilatory Ratio

Im longitudinalen Vergleich zeigt sich, dass sich insbesondere die COVID-19-Patienten im Laufe der invasiven Beatmung von Tag 1 bis Tag 16 in ihrer Compliance sukzessive verschlechtern, während die der Influenza-Patienten im Laufe von 8 Tagen sogar stieg (+6.63 ± 8.89 ml/cmH₂O, $p = 0.10$). Nach 15 Tagen invasiver Beatmung hatte die Compliance der COVID-19-Patienten verglichen mit dem 1. Tag der invasiven Beatmung signifikant abgenommen (-23.87 ± 32.94 ml/cmH₂O, $p = 0.037$) und letztlich die der Influenza-Patienten unterschritten. (s. Tabelle IV)

Tabelle IV - Longitudinaler paarweiser Vergleich der Compliance nach 1, 3, 7 und 15 Tagen invasiver Beatmung in beiden Gruppen

	COVID-19	Sig. Im 2-seitigen T-Test
Entwicklung der Compliance in Bezug zum 1. Tag der invasiven Beatmung nach		
1 Tag (n = 13) Δ	46.04 ± 30.34 vs. 44.09 ± 19.01 ml/cmH ₂ O -1.95 ± 15.04 ml/cmH₂O	p = 0.649
3 Tagen (n = 12) Δ	47.31 ± 31.32 vs. 37.07 ± 16.73 ml/cmH ₂ O -10.24 ± 22.52 ml/cmH₂O	p = 0.144
7 Tagen (n = 13) Δ	47.56 ± 30.00 vs. 42.69 ± 18.29 ml/cmH ₂ O -4.87 ± 32.73 ml/cmH₂O	p = 0.602
15 Tagen (n = 11) Δ	47.99 ± 32.80 vs. 24.13 ± 10.70 ml/cmH ₂ O -23.87 ± 32.94 ml/cmH₂O	p = 0.037
	Influenza A / B	Sig. Im 2-seitigen T-Test
Entwicklung der Compliance in Bezug zum 1. Tag der invasiven Beatmung nach		
1 Tag (n = 9) Δ	31.52 ± 20.14 vs. 32.47 ± 22.21 ml/cmH ₂ O +0.94 ± 12.02 ml/cmH₂O	p = 0.82
3 Tagen (n = 8) Δ	29.70 ± 20.72 vs. 35.30 ± 32.07 ml/cmH ₂ O +5.61 ± 17.65 ml/cmH₂O	p = 0.40
7 Tagen (n = 7) Δ	28.32 ± 21.98 vs. 34.85 ± 29.59 ml/cmH ₂ O +6.53 ± 8.89 ml/cmH₂O	p = 0.10

IV Entwicklung der Compliance

Um diesen Effekt aufzuschlüsseln, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt und die Entwicklung der Compliance für Patienten mit und ohne ECMO untersucht. Es zeigt sich hier, dass in der COVID-19-Gruppe insbesondere die Patienten, die im Verlauf eine vv-ECMO erhielten, mit der Compliance sukzessive sanken, während diejenigen, die konventionell weiterbeatmet wurden, einen stabilen Verlauf der Compliance zeigten. (COVID-19 mit ECMO an d1: 52.00 ± 45.73 ml/cmH₂O vs. d16: 20.67 ± 13.55 cmH₂O; COVID-19 ohne ECMO an d1: 42.14 ± 6.26 ml/cmH₂O vs. d16: 42.60 ± 20.33 ml/cmH₂O). Der Complianceverlust als Funktion verglichen zwischen COVID-19-Patienten mit und ohne ECMO war signifikant höher in der ECMO-Gruppe, $p = 0.008$. (s. Tabelle V)

Tabelle V - COVID-19

	ECMO	Keine ECMO	Sig. Im 2-seitigen T-Test (Bonferroni-korrigiertes Signifikanz-Niveau von 0,05 mit 9 unabhängigen Tests)
Compliance d1	52.00 ± 45.73 ml/cmH ₂ O	42.14 ± 6.26 ml/cmH ₂ O	0.62 (heteroskedastisch)
Compliance d2	46.63 ± 26.92 ml/cmH ₂ O	44.84 ± 2.00 ml/cmH ₂ O	0.86 (heteroskedastisch)
Compliance d4	39.31 ± 19.80 ml/cmH ₂ O	40.72 ± 11.11 ml/cmH ₂ O	0.87
Compliance d8	28.10 ± 14.73 ml/cmH ₂ O	46.89 ± 13.40 ml/cmH ₂ O	0.004
Compliance d16	20.67 ± 13.55 ml/cmH ₂ O	42.60 ± 20.33 ml/cmH ₂ O	0.008

V Vergleich Compliance innerhalb COVID-19

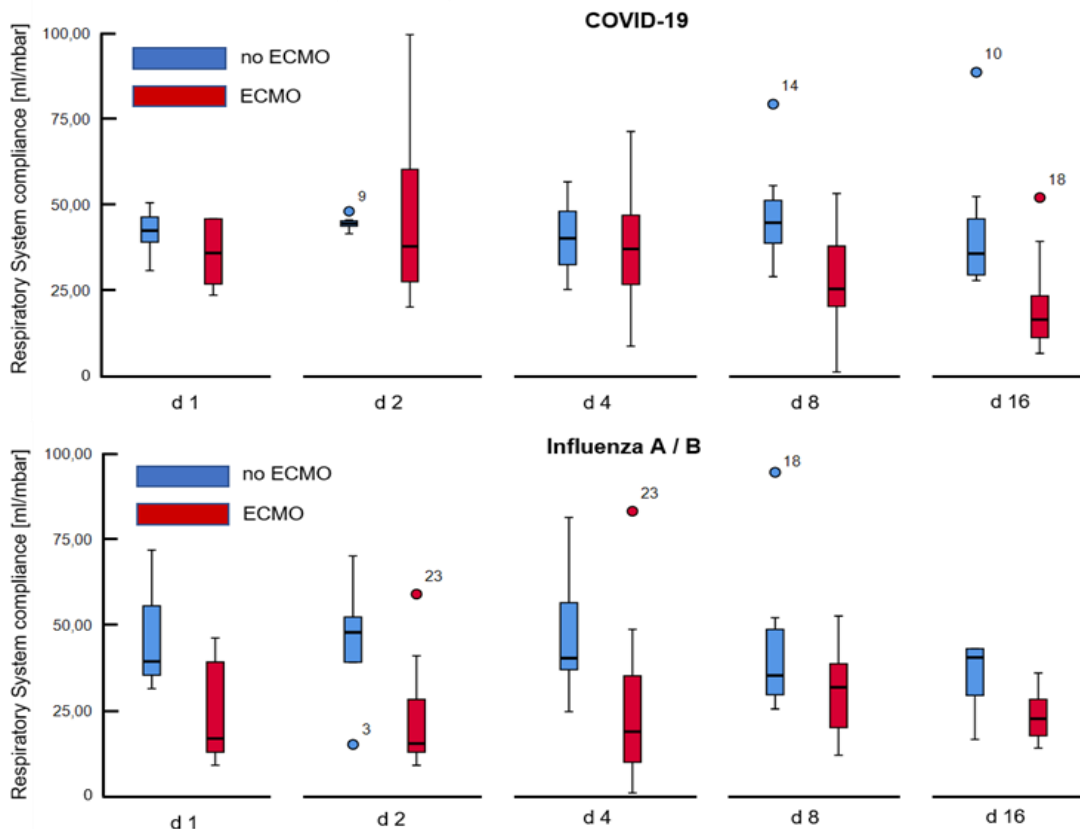
Interessanterweise kommt dieser Abfall in der Influenza-Gruppe nicht zur Darstellung. Hier zeigen die Patienten, die im Verlauf an vv-ECMO gingen, bereits zu Beginn der invasiven Beatmung eine deutlich reduzierte Compliance (d1: $23,53 \pm 15,34$ ml/cmH₂O). Die Compliance der ECMO-Patienten mit Influenza blieb im zeitlichen Verlauf auch weiter auf niedrigem Niveau stabil, die derjenigen ohne ECMO blieb ebenfalls auf höherem Niveau stabil (d1: $23,53 \pm 15,34$ ml/cmH₂O vs. $47,53 \pm 21,41$ ml/cmH₂O, $p = 0,09$; → d16: $23,59 \pm 8,06$ ml/cmH₂O vs. $48,65 \pm 37,78$, $p = 0,14$). (s. Tabelle VI)

Tabelle VI - Influenza A / B

	ECMO	Keine ECMO	Sig. Im 2-seitigen T-Test (Bonferroni-korrigiertes Signifikanz-Niveau von 0,05 mit 9 unabhängigen Tests)
Compliance d1	$23,53 \pm 15,34$ ml/cmH ₂ O	$47,53 \pm 21,41$ ml/cmH ₂ O	0.09
Compliance d2	$22,49 \pm 14,16$ ml/cmH ₂ O	$44,91 \pm 20,09$ ml/cmH ₂ O	0.016
Compliance d4	$26,44 \pm 22,50$ ml/cmH ₂ O	$47,61 \pm 18,72$ ml/cmH ₂ O	0.051
Compliance d8	$30,89 \pm 12,93$ ml/cmH ₂ O	$44,58 \pm 23,96$ ml/cmH ₂ O	0.10
Compliance d16	$23,59 \pm 8,06$ ml/cmH ₂ O	$48,65 \pm 37,78$ ml/cmH ₂ O	0.14

VI Vergleich Compliance innerhalb Influenza

Um die Compliancewerte differenzierter einordnen zu können, wurden weitere Beatmungsparameter zwischen den Subkohorten verglichen. Es zeigte sich, dass die ECMO-Subkohorte der COVID-19- Patienten signifikant höhere PEEP- Werte an Tag 8 und Tag 16 der invasiven Beatmung, verglichen mit den konventionell beatmeten Patienten (Tag 8: 12.5 mbar \pm 2.5 mbar vs. 10.3 mbar \pm 2.0 mbar, $p = 0.025$, Tag 16: 12.3 mbar \pm 2.3 vs. 7.8 mbar \pm 1.8 mbar, $p < 0.001$), aufwies. Zwecks ultraprotektiver Beatmung wurden Tidalvolumen und driving pressure reduziert mit dem Ziel eines V_T von 3 – 5 ml/kg KG. Die Werte des PEEP, des Plateaudrucks und für delta-P differierten gering und nicht signifikant. Doch an Tag 16 war eine Signifikanz zwischen den Subkohorten nachweisbar (11.3 mbar \pm 2.3 mbar vs. 16.6 mbar \pm 4.5 mbar, $p = 0.002$). Der Vergleich innerhalb der Influenza- Kohorte ergab keine signifikanten Unterscheide zwischen den mit ECMO- therapierten und konventionell beatmeten Patienten.

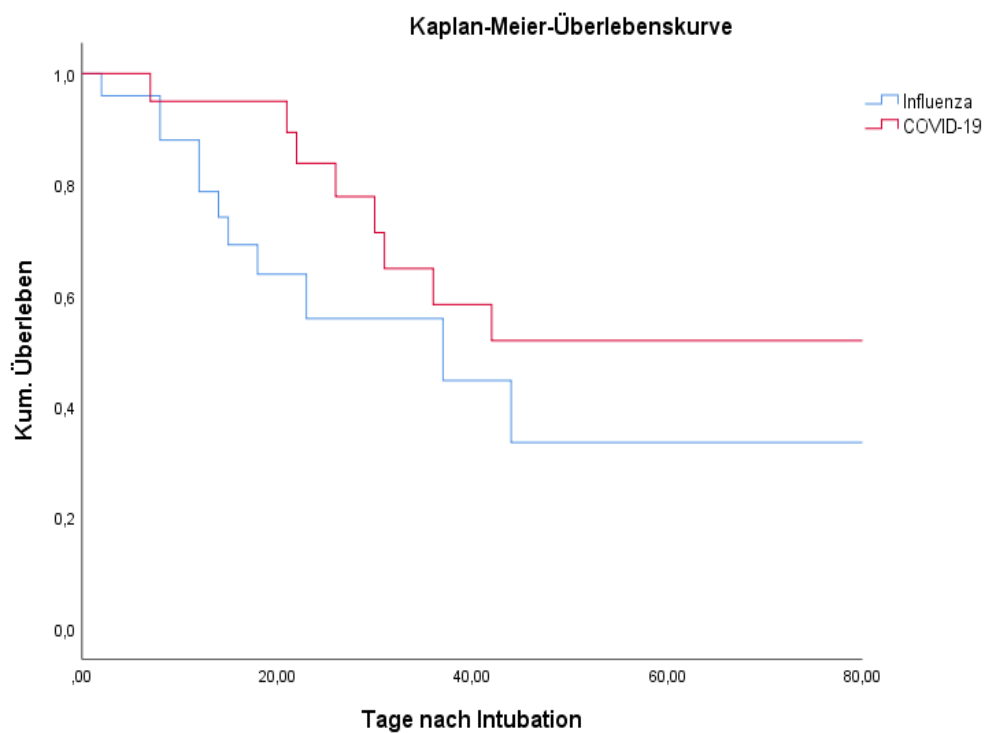


VII Zeitlicher Verlauf der Compliance des respiratorischen Systems

Die Gesamtmortalität betrug in der COVID-19 Kohorte 40%. Im Gegensatz dazu war die Mortalität in der Influenzagruppe leicht höher bei 48% ($p = 0,31$).

28 Tage nach Intubation waren noch 84% der COVID-19 Patienten am Leben, während in der Influenzakoohorte nur noch 64% der Patienten am Leben waren.

Das Überleben nach 60 Tagen war 64% vs. 56% für die COVID-19- Patienten gegenüber den Influenza-Patienten. Insgesamt war die Therapie an vvECMO ein negativer Prädiktor für das Überleben in beiden Gruppen (Mortalität von Covid-19 mit ECMO 50% vs. 27 % ohne ECMO, $p=0,30$ und Influenza A/B 56% vs. 34%, $p=0,31$).



VIII Überlebenskurve nach Intubation

Diskussion

Die vorliegende Studie lieferte folgende Ergebnisse:

- 1) Die Beatmungsphysiologie des COVID-19-induzierten ARDS unterscheidet sich nur geringfügig vom ARDS anderer Ursache. Die untersuchten COVID-19-Patienten benötigten signifikant höhere Beatmungsfrequenzen mit konsekutiv erhöhtem Atemminutenvolumen, um Normokapnie zu erreichen. Die Ventilation der COVID-19-Patienten war insgesamt weniger effizient, ausgedrückt in signifikant höherer Ventilatory Ratio (VR) im Vergleich zum Influenza-bedingten ARDS. Hinsichtlich des Oxygenierungsdefizits und Invasivität der Beatmung zum Zeitpunkt der Intubation waren beide Gruppen gleich.
- 2) Die Compliance des respiratorischen Systems (Crs) zeigt sich in der Frühphase des COVID-19-assoziierten Lungenversagens weitgehend geringer reduziert, während sie bei Patienten mit Influenza-bedingtem ARDS mit gleich ausgeprägtem Oxygenierungsversagen bereits deutlich reduziert ist.
- 3) Eine ultraprotektive Beatmung von COVID-19-Patienten an ECMO führte zu einer konsekutiven Abnahme der Compliance über Zeit, die so in der Gruppe der nicht-ultraprotektiv beatmeten COVID-19-Patienten oder der Kontrollgruppe nicht auftrat (weder mit ECMO noch ohne ECMO).

Die bereits zu Beginn der Pandemie aufgekommene und in der Einleitung bereits beschriebene Frage, ob das CARDS mit dem bisher bekannten ARDS vergleichbar sei, hielt sich stetig über die Zeit der Pandemie. Wie bereits erwähnt fanden frühere Veröffentlichungen Eingang in die Leitlinien nationaler Gesellschaften und es wurde der Begriff eines „atypischen ARDS“ (schwere Oxygenierungsstörung bei erhaltener Compliance, niedrigem spezifischen Gewicht und niedrigem V-/ P- Mismatch) etabliert [72]. Mit fortlaufender Pandemie wurde diese „Atypie“ aber zunehmend in Frage gestellt [35]. Auch diese Arbeit gelangt zu dem Schluss, dass sich Unterschiede in der Beatmung beider Patientengruppen allenfalls zu Beginn der invasiven Beatmung zeigen, sich dann aber im Verlauf nivellieren. Ein eindeutiger Hinweis dafür, dass es sich bei COVID-19 im Hinblick auf die Beatmungs- und Lungenphysiologie um eine vom historischen ARDS verschiedene Erkrankung handelt, ergab sich durch unsere Studie nicht.

Limitationen

Diese Studie hat ihre Limitationen gerade in Bezug auf den retrospektiven Studienansatz und entsprechend auf die Kohortengröße. Der Ausfall der Influenzasaison unter Lockdown-Bedingungen sowie verbesserter Kontakthygiene ließ einen prospektiven Ansatz nicht zu. Die beiden Kohorten ließen sich nicht nach Geschlecht matchen, da COVID-19 prädominant Männer befällt, insbesondere, wenn ein schwerer Verlauf vorliegt. Patienten für die Kontrollgruppe zu rekrutieren, deren Behandlung noch länger als 10 Jahre zurückliegt, hätte die Vergleichbarkeit der Kohorten durch die Anpassung interner Behandlungsstrategien in der Therapie des ARDS, gefährdet. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs könnten signifikante Ergebnisse verdeckt werden. Die Studie war aufgrund von missing data limitiert, da besonders Daten aus den ersten Beatmungstagen aufgrund externer Intubation und erst sekundärer Verlegung teilweise fehlten. Die beiden Gruppen waren vom Alter gut vergleichbar und die Anteile der Geschlechter, aufgrund der Affinität von schweren COVID-19- Verläufen, unterschiedlich. Einige der Patienten wurden erst im Verlauf der Behandlung in unserem Zentrum an die ECMO angeschlossen. So wird im longitudinalen Vergleich eine elementare Therapieänderung widergespiegelt, welche die Vergleichbarkeit mit den Patienten ohne ECMO einschränkt. Wir haben leider nur die gemeinsame Compliance von Lunge und Thorax bestimmt. Um die alleinige Lungencompliance zu betrachten wäre eine Ösophagusdrucksonde nötig gewesen, um den intrathorakalen Druck und damit die Compliance der Thoraxwand zu bestimmen. Die Ausweitung auf eine Multicenterstudie mit vorheriger Poweranalyse sowie mit einem prospektiven Ansatz hätte die Probleme mit missing data und eine bessere longitudinale Vergleichbarkeit geschaffen.

Diskussion

Auch unsere Ergebnisse bestätigen den Trend weg von einer grundlegenden „Atypie“ des C-ARDS, mit der Einschränkung kleiner Unterschiede in Atemfrequenz, Ventilatory Ratio und Compliance, insbesondere im frühen Stadium der Lungenschädigung.

Unterschiede zwischen den Beatmungsparametern und Blutgasen am 1. Tag der invasiven Beatmung, im horizontalen Vergleich, waren marginal und nicht signifikant. Interessanterweise zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Atemfrequenz und entsprechend dem Atemminutenvolumen. Die von uns erhobene „reale Atemfrequenz“ spiegelt gut den starken Atemantrieb wider, der bei COVID-19 Patienten beschrieben ist. Dieser gesteigerte Atemantrieb könnte Ausdruck eines zunehmenden Ventilations-/ Perfusions-Mismatches und/ oder einer verstärkten CO₂- Produktion sein. Die Theorien zum starken Atemdrive aufgrund einer hohen Produktion von CO₂ der COVID-19 Patienten beziehen sich auf mögliche dysregulatorische Prozesse durch die proklamierte zerebrale Virusinvasion[2]. Viele Patienten

zeigen hohe Fieberwerte bis über 40 Grad Celsius. Dies könnte ein Grund für die hohe CO₂-Produktion sein[10]. Eine frühe strikte Dämpfung des hohen Fiebers könnte eventuell die CO₂-Produktion drosseln, den Patienten eine einfachere CO₂-Elimination ermöglichen und die Belastung durch den massiven Atemdrive verringern. Diesen Überlegungen stehen die Begebenheiten gegenüber, dass auch Influenzapatienten regelmäßig hohes Fieber entwickeln. Ein weiterer Ansatz könnten Überlegungen dazu sein, dass entsprechend das Gehirn beziehungsweise der Hirnstamm von Covid-19 befallen ist[2]. Die dadurch entstandene zentrale Dysregulation, beispielsweise im Atemzentrum der Medulla oblongata oder der Messintegrität des Glomus caroticum, könnte die auffallenden Atemphänomene erklären. Ob sich hieraus ein therapeutischer Ansatz ergibt, bleibt jedoch fraglich.

Die meisten Patienten können, durch vermehrte Ventilation, ein hyperkapnisches Atemversagen weitgehend verhindern und reagieren gut auf Sauerstoffapplikation [72]. Das Ausmaß des Atemminutenvolumens sollte jedoch regelmäßig evaluiert werden, um zu verhindern, dass der Patient eine „self-inflicted lung injury“ (pSILI) entwickelt, insbesondere unter prolongierter NIV-Therapie im COVID-19 assoziierten ARDS[12].

Passend dazu hat der Vergleich der Ventilatory Ratio (VR) am ersten Tag der invasiven Beatmung signifikant höhere Werte in der COVID-19 Kohorte aufgezeigt. So ließ der Atemantrieb der Patienten weiter starken Ventilationsbedarf erkennen, doch sie schafften es nicht (mehr), ihr CO₂ adäquat abzuventilieren. Die Beurteilung der VR unter invasiver Beatmung im Vergleich mit Spontanatmung ist nur eingeschränkt möglich. Die jeweiligen Respiratoreinstellungen schaffen so unterschiedliche Bedingungen, unter denen die VR errechnet wird [17].

Doch kann die erhöhte VR (im Gegensatz zur Influenza-Kohorte) zusätzlich einen Hinweis auf den verschlechterten Gasaustausch (vor allem der Ventilationseffizienz) und damit hin zur COVID-19- Endothelitis- Theorie, mit Beeinträchtigung der pulmonalen Strombahn, beitragen.

Bei Aggravation der Infektion kommt es dann meist zu einem hypoxischem Atemversagen, da die verbliebenen Lungenareale nicht zur Oxygenierung des Blutes ausreichen [36]. Der starke Atemantrieb zeigt sich auch in dem teilweise sehr hohen Sedierungsbedarf der COVID-19 Patienten unter invasiver Beatmung. Die diskutierten Pathomechanismen belaufen sich auf einen starken Rechts- Links- Shunt durch ein gestörtes Ventilations- / Perfusions- Verhältnis mit konsekutiver Erhöhung der Totraumventilation (wobei die Shuntfraktion nicht höher ist als bei anderen ARDS-Auslösern) [9]. Als Ursache dieser Mechanismen werden ein inflammationsgetriggertes oder Virus- assoziiertes Versagen (auch hier: Covid-19- Endothelitis) des Euler-Liljestrand-Reflexes und lokale Unterschiede in der Ausprägung des inflammatorischen Ödems gesehen. Diese Phänomene sind ebenfalls bei anderen ARDS-

Ursachen zu beobachten [31]. Doch gerade bei Covid-19- Infektionen scheint das pulmonale Gefäßbett besonders beeinträchtigt zu sein [1].

Das Ausmaß der Relevanz dieser Phänomene auf die Klinik der Patienten ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt.

Ein möglicherweise signifikanter Unterschied zwischen dem CARDS und anderen ARDS-Ursachen ist der Zustand der sogenannten H-Zone (nach dem „baby lung“-Konzept). Beim CARDS könnten die „gesünderen“ Bereiche der Lunge anfänglich weniger stark betroffen sein als die entsprechenden Bereiche im Influenza- bedingtem ARDS [36]. Dies korreliert mit der nachgewiesenen deutlich besseren Compliance der COVID-19 Patienten am Anfang ihrer Infektion. Die Ergebnisse entsprechen dem postulierten Konzept der L- und H- Pneumonie der COVID- 19- Infektion [36].

Über Krankheitsschwere und den Effekt der unterschiedlichen Compliance- Werte lässt sich in diesem Zusammenhang nur sehr schwer urteilen. In den Subgruppenanalysen innerhalb der COVID-19-Kohorte haben wir die mit ECMO behandelten Patienten mit den konventionell beatmeten Patienten verglichen. Interessanterweise entwickelten sich die Compliances von Lunge und Thorax der Subgruppen deutlich verschieden. Während die konventionell beatmeten Patienten in der Compliance auf niedrig-stabilem Niveau blieben, verringerte sich die Compliance der ECMO-Kohorte bis zum 16. Beatmungstag noch unter die Compliance der konventionell beatmeten Patienten. Die Ursache hinter diesem Phänomen liegt vermutlich in der allgemeinen Respiratoreinstellung nach der Initiation einer ECMO. Die Adjustierung des Respirators in einen „ultraprotektiven“ Bereich mit einem deutlich verringerten Plateaudruck und entsprechendem geringen „driving pressure“ sowie resultierenden minimalen Tidalvolumina (≤ 150 ml) gehen wahrscheinlich mit einem derecruitment bestimmter Lungenabschnitte unter der ECMO-Therapie einher. Durch die Verringerung der pneumatischen Schienung des Alveolarraums kommt es vermutlich zu einem verstärkten kumulieren des inflammatorischen Ödems in den sonst rekrutierbaren und „gesunden“ Lungenabschnitten. Es war also nicht möglich, aus der „besseren“ Compliance der Covid-19-Patienten Vorteile in der Beatmung zu entwickeln, wenn eine vvECMO bei diesen Patienten zum Einsatz kam. Die schon erwähnte Übersterblichkeit der ECMO-Gruppe sollte, auch aufgrund der geringen Kohortengröße, nicht überbewertet werden und zeigt, dass nur die kränksten Patienten diese Therapie erhielten. Die Invasivität der Beatmung zwischen den Gruppen war, gemessen an der Schwere der Oxygenierungsstörung, vergleichbar. Vergleichbar niedrige Beatmungsdrücke wie in der ECMO-Kohorte wären in der Kohorte der nicht mit ECMO unterstützten COVID-19 vermutlich unmöglich gewesen trotz permissiver Hyperkapnie.

Der Gedanke, die Lunge durch entsprechende Einstellungen „zu schützen“ ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die erhöhte kinetische Energie der Beatmung die Lunge weiter schädigt. Doch wenn unter den protektiven Einstellungen das Recruitment der Lunge verloren geht und die Lungenabschnitte ödematös werden, stellt sich die Frage, ob diese Form der Beatmung die Lunge wirklich schützt.

Welchen prognostischen Wert diese Abnahme der Compliance hat, ist noch nicht abschließend geklärt. Dass diese Dynamik einen „normalen“ Teil des Infektionsverlaufs bei schwersten Verläufen von COVID-19- Infektionen, analog zur von Gattinoni et al beschriebenen Entwicklung vom L- zu H-Typ darstellt, ist gut möglich. Ob die Verhinderung dieser Dynamik, möglicherweise durch Verzicht auf eine Therapie mit vvECMO und somit länger erhaltende Belüftbarkeit der Lunge, einen positiven Effekt auf das Überleben darstellt, ist zu diskutieren und bedarf weiterer Untersuchungen. Könnten regelmäßige Rekrutierungsmanöver eine Möglichkeit sein, den Complianceverlust zu verringern? Auch welche Rolle nosokomiale, Ventilator-assoziierte Superinfektionen in dem Progress des CARDS spielen, muss noch weiter diskutiert werden.

Im Vergleich der 28-Tages-Mortalität der beiden Infektionen überlebten in der COVID-19-Kohorte die Patienten im Mittel häufiger. Dabei ist zu bedenken, dass der longitudinale Vergleich des CARDS mit dem Influenza- induziertem ARDS zu einem so frühen Zeitpunkt schwierig sein kann, da die Infektionsverläufe und Liegezeiten der COVID-19 Patienten deutlich länger waren und so der unterschiedliche Verlauf beider Erkrankungen sehr ungleich widerspiegelt wird. Zu hinterfragen wäre auch ob die Dynamik in der Compliance bei den Influenzapatienten nur nicht so zu zeigen ist, da die Verläufe viel kürzer sind und die Dynamik zu Zeitpunkt der Messung schon abgeflacht ist. In einer erschienenen Publikation von Vandembunder et al. hatte die Compliance keinen Einfluss auf die beatmungsfreien Tage in einer multizentrischen Kohorte [95].

Weitere Versuche gingen in Richtung dem Konzept der Wach- ECMO. Bei Patienten könnte entsprechend, bei erhaltenem Bewusstsein, die Oxygenierung verbessert und der ausgeprägte Atemantrieb gemindert werden. Der Patient müsste nicht invasiv beatmet werden und es würde gegeben falls nur eine nicht invasive Beatmung stattfinden. Aufgrund aktueller Datenlage scheint diese Möglichkeit aber keine Überlegenheit zu zeigen[62]. Des Weiteren sollte der Idee der zentralen Dysregulation nachgegangen werden und Studien zu möglichen Markerproteinen wie S-100 oder NSE gemacht werden. Auch Studien zum prognostischen Wert der erhaltenen Compliance könnten das Verständnis und die Therapie von Covid-19 vertiefen. Zur Idee der Rekrutierungsmanöver bei Covid-19 müsste ebenfalls eine breitere Datenlage geschaffen werden, um einen möglichen therapeutischen Nutzen zu evaluieren.

Quellenverzeichnis

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. (2020) Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120–128
2. Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, et al. (2021) Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol* 47:3–16
3. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. (1998) A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 339:429–435
4. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. (2007) A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:18–25
5. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, et al. (2019) Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep* 9:2348
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323
7. Bachofen M, Weibel ER (1982) Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3:35–56
8. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR (2020) The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest* 50:1–4
9. Bauer M, Bein A, Benk T, et al. (2017) S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, Langversion, Stand 04.12.2017. 1–295 letzter Zugriff: 22.08.23
10. Becker A, Seiler F, Muellenbach RM, et al. (2021) Pulmonary Hemodynamics and Ventilation in Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure and ARDS. *J Intensive Care Med* 36:655–663
11. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. (1983) Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99:293–298
12. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc* 315:788–800
13. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. (2017) Noninvasive Ventilation of Patients with

- Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195:67–77
14. Bhatta A, Sahoo S, Teja KB, et al. (2023) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Emerg Hum Viral Dis Vol I* 189–208
 15. Bundesregierung (2020) Corona: Deutschland Maßnahmen der Bundesregierung. URL: <https://www.deutschland.de/de/news/bundesregierung-und-corona-krise> Letzter Zugriff: 08.12.2021
 16. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. (2014) Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: Latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2:611–620
 17. Camporesi S, Mori M (2021) Ethicists, doctors and triage decisions: who should decide? And on what basis? *J Med Ethics* 47:e18–e18
 18. Castell J V, Gómez-Lechón M J, David M, et al. (1989) Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242:237–239
 19. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. (2020) Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. *2020.05/20.Med* 125:23-30
 20. Channappanavar R, Perlman S (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 39:529–539
 21. Chen G, Wu D, Guo W, et al. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130:2620–2629
 22. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. (2020) COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 141:1648–1655
 23. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* 25:22–43
 24. Crackower MA, Sarao R, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. (2002) Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 417:822–828
 25. Cui J, Li F, Shi ZL (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17:181–192
 26. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al. (1979) Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120:1039–1052

27. Decaro N, Mari V, Elia G, et al. (2010) Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerg Infect Dis* 16:41–47
28. Donnelly CA, Malik MR, Elkholy A, et al. (2019) Worldwide Reduction in MERS Cases and Deaths since 2016. *Emerg Infect Dis* 25:1758–1760
29. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. (2003) Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 348:1967–1976
30. F. Al-Beidh et. al ACGPRM (2021) Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:1491–1502
31. Ferguson L, Olivier AK, Genova S, et al. (2016) Pathogenesis of Influenza D Virus in Cattle. *J Virol* 90:5636–5642
32. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. (2020) Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 46:2200–2211
33. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. (1986) Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 12:137–142
34. Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med* 31:776–784
35. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. (2006) Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786
36. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46:1099–1102
37. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. (2020) COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 201:1299–1300
38. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. (2020) The species and its viruses – a statement of the oronavirus study group. *Biorxiv Cold Spring Harb Lab* 1–15
39. Gu J, Han B, Wang J (2020) COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology* 158:1518–1519
40. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. (2003) Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science* (80-) 302:276–278

41. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26:1017–1032
42. Haslbeck K, Schwarz K, Hohlfield JM, et al. (2010) Submicron droplet formation in the human lung. *J Aerosol Sci* 41:429–438
43. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. (2020) On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 72:1059–1063
44. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. (2020) The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 16:
45. Hof H, Dörries R, Geginat G, et al. (2017) *Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 208
46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271-280
47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. (2020) First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 382:929–936
48. Horby, P, Lim SW, Emberson JR, et al. (2020) Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: *N Engl J Med* 384(8):693-704.
49. Huang C, Wang Y, Li X, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506
50. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. (2008) Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury. *Cell* 133:235–249
51. Ji Y, Qian H, Ye J, et al. (2018) The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation. *J Aerosol Sci* 115:164–172
52. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. (2020) S2k-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 9:9–51 letzter Zugriff: 05.04.2022
53. Koczulla, Ankermann, Gogoll C, et al. (2021) S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. Letzter Zugriff: 23.02.22
54. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. (2018) Influenza. *Nat Rev Dis Prim* 4:1–21
55. Kuba K, Imai Y, Penninger JM (2013) Multiple functions of angiotensin-converting

- enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J* 77:301–308
56. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, et al. (1988) The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94:103–107
 57. Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. (2021) The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. *J Travel Med* 27:1–7
 58. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 277:2251–2261
 59. Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 382:1199–1207
 60. Liu F, Li L, Xu M Da, et al. (2020) Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 127:104–370
 61. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. (2012) Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 55:1198–1204
 62. Mang S, Reyher C, Mutlak H, et al. (2022) Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 205:847–851
 63. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. (2011) Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 11:519–531
 64. Marc M, Roy G, Brower F, et al. (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380:1997–2008
 65. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, et al. (2006) Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 193:1229–1235
 66. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. (2018) Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 5:18
 67. Michaelis K, Scholz S, Buda S, et al. (2021) Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission für die Aktualisierung der Influenza-Impfempfehlung für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren. *Epid Bull* 1:3–25
 68. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27:601–615

69. Opitz B, Van Laak V, Eitel J, et al. (2010) Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 181:1294–1309
70. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, et al. (2020) Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 99:496–504
71. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. (2020) Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 382:e60
72. Pan L, Mu M, Yang P, et al. (2020) Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 115:766–773
73. Pan X, Xu D, Zhang H, et al. (2020) Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 46:1114–1116
74. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. (2020) Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 20:411–412
75. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, et al. (2004) Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 363:617–619
76. Pfeifer M, Pfeifer M, Pfeifer M, et al. (2020) Position Paper for the State of the Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19: German Respiratory Society. *Pneumologie* 74:337–357
77. Pons S, Fodil S, Azoulay E, et al. (2020) The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 24:353
78. Pons S, Arnaud M, Loisele M, et al. (2020) Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin* 36:401–413
79. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383:590–592
80. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. (2012) Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 307:2526–2533
81. Ricard JD (2012) High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 78:836–841
82. RKI (2020) SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). Robert-Koch-Institut 16–18

83. Robert Koch Institut (2021) Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland. Robert Koch Inst 2:1–19
84. Rothberg MB, Haessler SD (2010) Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med 38:e91–e97
85. Rozencwajg S, Guihot A, Franchineau G, et al. (2019) Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 47:1505–1512
86. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 46:846–848
87. Rubenfeld GD (2003) Epidemiology of acute lung injury. Crit Care Med 31:S276–S284
88. Samantha G, Franck R, Anans (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — N Engl J Med 383:992–994
89. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. (2017) The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respi Viruses 11:372–393
90. Siddiqi HK, Mehra MR (2020) COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Hear Lung Transplant 39:405–407
91. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al. (2013) Global Mortality Estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR Project: A Modeling Study. PLoS Med 10:e1001558
92. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. (2022) A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis 22:e102–e107
93. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al. (2005) Causes and timing of death in patients with ARDS. Chest 128:525–532
94. Staub NC (1978) Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. Circ Res 43:143–151
95. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. (2006) Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome N Engl J Med 354:1671–1684
96. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, et al. (2012) Impact of high-flow nasal cannula oxygen

- therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: A prospective observational study. *J Crit Care* 27:9-324
97. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. (2013) Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 1:395–401
 98. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. (2013) Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187:761–767
 99. Torsten Feldt, Wolfgang Guggemos, Katrin Heim, Bettina Klug RL (2021) https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_The. 66:37–39
 100. Tyrrell DAJ, Bynoe ML (1965) Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J* 1:1467–1470
 101. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382:1564–1567
 102. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395:1417–1418
 103. Walsh EE, Cox C, Falsey AR (2002) Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 50:1498–1503
 104. WHO (2020) Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid 2019:1–7
 105. WHO (2020) Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. *World Heal Organ* 1–9
 106. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. (2012) Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. *J Virol* 86:3995–4008
 107. World Health Organization (2020) Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *World Heal Organ*

108. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* 323:1239–1242
109. Xinhua (2020) New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. *Xinhua* 1–2
110. Xu J, Yang X, Yang L, et al. (2020) Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 24:394
111. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. (2020) Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 10:806–813
112. Yang L, Dai J, Zhao J, et al. (2020) Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect* 148:e117
113. Yndrome S, Etwork N (2000) Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
114. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. (2012) Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814–1820
115. Zapol WM, Snider MT (1977) Pulmonary Hypertension in Severe Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 296:476–480
116. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. (2020) Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 71:2027–2034

Publikationen

- Kronibus N, Seiler F, Danziger G, et al. (2022) Respiratory Physiology of COVID-19 and Influenza Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. J. Clin. Med, 11, 6237.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

I Basisdaten.....	30
II Vergleich der Beatmungsparameter	31
III Vergleich von Compliance und Ventilatory Ratio	32
IV Entwicklung der Compliance.....	33
V Vergleich Compliance innerhalb COVID-19.....	34
VI Vergleich Compliance innerhalb Influenza.....	35
VII Zeitlicher Verlauf der Compliance des respiratorischen Systems	36
VIII Überlebenskurve nach Intubation.....	37

Danksagung

Als allererstes möchte ich Prof. Dr. Dr. Bals danken, dass ich in seiner Klinik die Möglichkeit bekommen habe, eine Doktorarbeit anzufertigen.

Des Weiteren möchte ich Prof. Dr. Lepper sehr danken für die Bereitschaft auch eine längere Themenfindungsphase zu ermöglichen, meinen protrahierten Bewerbungsbemühungen wohlwollend gegenüberzustehen und für die finale Bereitstellung und Konzeption des Themas. Auch das großzügige Ermöglichen von Arbeitsmöglichkeiten direkt auf der Intensivstation hat mir sehr geholfen.

Besonderer Dank gebührt Dr. Sebastian Mang der mir mit Rat und Tat in leichten, wie komplizierten Momenten zur Seite gestanden hat und sich nicht zu schade war, mit mir beim kleinen Einmaleins der Forschung zu beginnen. Ich bin schon gespannt darauf, weitere Veröffentlichungen von ihm zu lesen.

Das gesamte Team der Intensivstation der Inneren Medizin V hat mich von Beginn an sehr offen und positiv aufgenommen.

Zu guter Letzt möchte ich insbesondere meiner Frau Nina danken, die mich fortwährend, mit viel Geduld und ihrem scharfen Auge für Details in der Anfertigung dieses Schriftstückes und während der arbeitsintensiven Zeit maßgeblich unterstützt hat.

Anlagen

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

