

Diplomarbeit

COVID-19 und GI-Symptomatik

**Eine retrospektive Datenanalyse über den Zusammenhang
zwischen COVID-19 und gastrointestinalen Symptomen**

eingereicht von

Theresa Lind

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner,
MBA**

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a rer. nat. Angela Horvath, PhD

Graz, am 15.08.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15.08.2023

Theresa Lind eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuerinnen Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, MBA und Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a rer. nat. Angela Horvath, PhD für die großartige und verlässliche Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken. Besonders danken möchte ich auch dafür, dass sie mit ihrem Engagement und Interesse meine Freude am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt und mich dabei unterstützt haben, auch abseits meiner Diplomarbeit erste Erfahrungen in der Welt der Wissenschaft zu sammeln.

Mein Dank gilt weiters meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und dafür, dass sie mein Studium zu einer so schönen und bereichernden Zeit gemacht haben. Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Glossar und Abkürzungen	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	IX
1 Einleitung	1
1.1 Ausbruch der Coronavirus-disease 2019 (COVID-19) Pandemie.....	1
1.2 Coronaviren.....	1
1.2.1 Humanpathogene Coronaviren.....	2
1.2.2 Gastrointestinale (GI) Manifestationen von SARS und MERS.....	3
1.3 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).....	3
1.3.1 Morphologie von SARS-CoV-2.....	3
1.3.2 Genomorganisation von SARS-CoV-2.....	4
1.3.3 Übertragungswege von SARS-CoV-2.....	5
1.3.4 Eintritt und Replikation von SARS-CoV-2 in Wirtszellen.....	5
1.4 Coronavirus disease 2019 (COVID-19).....	7
1.4.1 Klinische Präsentation von COVID-19.....	7
1.4.2 Zytokinsturm.....	8
1.4.3 Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe.....	8
1.5 Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf den Gastrointestinaltrakt (GIT).....	9
1.5.1 Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion von Zellen des GIT.....	10
1.5.2 Veränderungen im GIT bei einer SARS-CoV-2-Infektion.....	13
1.5.3 Intestinale Immunantwort auf SARS-CoV-2.....	17
1.6 Einfluss von COVID-19-GI-Manifestationen auf andere Organsysteme.....	19
1.6.1 Rolle der Darm-Lungen-Achse bei COVID-19.....	19

1.6.2	Rolle der Darm-Leber-Ache bei COVID-19	20
1.6.3	Rolle der Darm-Gehirn-Achse bei COVID-19	21
1.7	<i>Zusammenfassung der theoretischen Grundlagen</i>	23
2	Methodik	24
2.1	<i>Studienziele</i>	24
2.2	<i>Studiendesign und Teilnehmer*innen</i>	24
2.3	<i>Datenextraktion und Verarbeitung</i>	26
2.4	<i>Statistische Analyse</i>	27
3	Ergebnisse	28
3.1	<i>Basisdaten des Patient*innenkollektiv</i>	28
3.2	<i>Häufigkeit und Art von GI-Symptomen</i>	31
3.3	<i>Basisdaten – Patient*innen mit versus ohne GI-Symptome</i>	33
3.3.1	Diarrhoe.....	35
3.3.2	Übelkeit oder Erbrechen.....	37
3.3.3	Appetitverlust	39
3.3.4	Bauchschmerzen.....	41
3.3.5	Obstipation	43
3.3.6	Blut im Stuhl	45
4	Diskussion	48
4.1	<i>Limitationen der Studie</i>	52
4.2	<i>Conclusio</i>	52
5	Literaturverzeichnis	53

Glossar und Abkürzungen

ACE2	Angiotensin-Converting-Enzyme 2
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
CD	Cluster of differentiation
COVID-19	coronavirus-disease 2019
FABP2	Fettsäure-bindendes Protein-2
GI-Symptome	gastrointestinale Symptome
GIT	Gastrointestinaltrakt
HCoV	humanpathogenes Coronavirus
ICTV	Internationales Komitee für Taxonomie der Viren
IL	Interleukin
LKH	Landeskrankenhaus
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus
ORFs	Open Reading Frames
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TMPRSS2	transmembrane Serinprotease vom Typ 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UTRs	Untranslated Regions
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnrvensystem
α -CoV	Alpha-Coronavirus
β -CoV	Beta-Coronavirus
γ -CoV	Gamma-Coronavirus
δ -CoV	Delta-Coronavirus
95% KI	95-%-Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Patient*innenkollektiv der vorliegenden Studie</i>	25
<i>Abbildung 2: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	28
<i>Abbildung 3: Altersklassen in Jahren im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	29
<i>Abbildung 4: Gruppierte Aufenthaltsdauer im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	29
<i>Abbildung 5: Intensivpflichtigkeit im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	30
<i>Abbildung 6: 28-Tages Mortalität im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	31
<i>Abbildung 7: Verteilung von Patient*innen mit (orange) und ohne (blau) gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	32
<i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	34
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Diarrhoe im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	36
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Übelkeit oder Erbrechen im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	38
<i>Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Appetitverlust im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	40
<i>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	42
<i>Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Obstipation im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	44
<i>Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	46

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	33
<i>Tabelle 2: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	35
<i>Tabelle 3: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Diarrhoe im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	37
<i>Tabelle 4: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Übelkeit oder Erbrechen im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	39
<i>Tabelle 5: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Appetitverlust im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	41
<i>Tabelle 6: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	43
<i>Tabelle 7: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Obstipation im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	45
<i>Tabelle 8: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl im Patient*innenkollektiv (n=405)</i>	47
<i>Tabelle 9: Übersicht über die Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen (GI) Symptomen und den Basisdaten</i>	47

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Bei einer Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) Infektion dominieren respiratorische und allgemeine Symptome. Bei vielen Patient*innen mit Coronavirus-disease 2019 (COVID-19) ist jedoch auch der Gastrointestinaltrakt (GIT) betroffen. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist eine umfassende Analyse der Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf den GIT. Nach einer ausführlichen Literaturrecherche und einer darauffolgenden Zusammenfassung der theoretischen Hintergründe sollen im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie die Prävalenz und Charakteristika gastrointestinaler (GI) Symptome bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen untersucht und eine mögliche Assoziation dieser Symptome zum Krankheitsverlauf und zur Mortalität überprüft werden.

Material und Methoden: Dazu wurden retrospektiv die Daten von 405 COVID-19-Patient*innen analysiert, die zwischen 28. Februar und 30. Mai 2020 in Graz, Österreich, hospitalisiert waren. Aus den Krankenakten der Patient*innen wurden die Daten zu GI-Symptomen (Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, Appetitverlust, Bauchschmerzen, Obstipation, Blut im Stuhl), zum Geschlecht, zum Alter, zur Intensivpflichtigkeit, zur Dauer des Krankenhausaufenthalts und zur Mortalität entnommen.

Ergebnisse: 19,8 % (n=80) aller Patient*innen wiesen mindestens ein GI-Symptom auf, wobei Durchfall am häufigsten beschrieben wurde (n=40, 9,9 %). Männer litten signifikant häufiger unter Bauchschmerzen als Frauen (5,2 % vs. 1,4 %; p=0,045), während Blut im Stuhl häufiger bei Frauen auftrat (2,8 % vs. 0,0 %; p=0,032). Jüngere Patient*innen (<65 Jahre) waren häufiger von Durchfall und Bauchschmerzen betroffen. Bei Patient*innen mit Durchfall war die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung im Vergleich zu Patient*innen ohne Durchfall deutlich erhöht (22,5 % vs. 11,5 %; p=0,047). Das GI-Symptom Durchfall (Log-rank p=0,004) sowie GI-Symptome im Allgemeinen (Log-rank p<0,0001) waren jedoch gleichzeitig mit einer geringeren Mortalität assoziiert.

Schlussfolgerung: GI-Symptome sind bei COVID-19 weit verbreitet. Trotz des höheren Risikos für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung war das Auftreten des GI-Symptoms Durchfall mit einer geringeren Mortalität assoziiert. Dieses scheinbare Paradoxon könnte darauf zurückzuführen sein, dass junge Patient*innen häufiger von GI-Symptomen betroffen waren und häufiger auf der Intensivstation behandelt wurden.

Abstract

Background and Aim: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infections most commonly cause respiratory and general symptoms. However, the gastrointestinal tract (GIT) is also affected in many patients with Coronavirus disease 2019 (COVID 19). The aim of this thesis is a comprehensive analysis of the effects of a SARS-CoV-2-infection on the GIT. After a detailed literature review of the theoretical background the prevalence and characteristics of gastrointestinal (GI) symptoms in hospitalized COVID-19 patients will be investigated in a retrospective cohort study and a possible association between these GI-symptoms and disease progression / mortality will be examined.

Material and Methods: Data of 405 COVID-19 patients, that were hospitalized in Graz, Austria, between February 28 and May 30, 2020, were retrospectively analyzed. Patient's medical records were reviewed for the presence of GI-symptoms (diarrhea, nausea or vomiting, anorexia, abdominal pain, constipation, blood in stool) and analyzed with respect to sex, age, intensive care requirement, length of hospital stay, and mortality.

Results: 19.8 % (n=80) of all patients had at least one GI-symptom, with diarrhea being the most frequently described (n=40, 9.9 %). Men suffered significantly more often from abdominal pain than women (5.2 vs. 1.4 %; p=0.045), while blood in stool was more frequently noted in women (2.8 % vs. 0.0 % in men; p=0.032). Young patients (<65 years) were more likely to be affected by diarrhea and abdominal pain. Individuals with diarrhea were significantly more likely to require intensive care treatment than patients without diarrhea (22.5 % vs. 11.5 %; p=0.047). However, diarrhea (log-rank p=0.004) and GI-symptoms in general (log-rank p<0.0001) were associated with lower mortality.

Conclusion: GI-symptoms are common in COVID-19. In spite of the higher risk of requiring intensive care the presence of diarrhea was associated with significantly lower mortality. This apparent paradox may be due to the fact that younger patients were more frequently affected by GI-symptoms and receive intensive care treatment more often.

1 Einleitung

1.1 Ausbruch der Coronavirus-disease 2019 (COVID-19) Pandemie

Im Dezember 2019 wurde die Stadt Wuhan in der chinesischen Provinz Hubei zum Epizentrum eines Ausbruchs von Pneumonien unbekannter Ursache, worüber die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 31. Dezember 2019 informiert wurde. Die chinesischen Behörden identifizierten am 7. Jänner 2020 ein neuartiges Coronavirus als Auslöser der Lungenentzündungen, das provisorisch die Bezeichnung 2019-nCoV (2019 novel coronavirus) erhielt. Später wurde das Virus aufgrund seiner phylogenetischen Ähnlichkeit mit dem Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) vom Internationalen Komitee für Taxonomie der Viren (ICTV) als Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) klassifiziert. Die durch das Virus ausgelöste Erkrankung erhielt von der WHO am 11. Februar 2020 die Bezeichnung COVID-19. SARS-CoV-2 hat vermutlich einen zoonotischen Ursprung; der primäre Infektionsort war wahrscheinlich ein Nassmarkt in Wuhan (1, 2).

COVID-19 breitete sich epidemieartig auch außerhalb der Stadt Wuhan in Chinas aus. Am 13. Jänner 2020 wurde der erste COVID-19-Fall außerhalb Chinas in Thailand nachgewiesen. Außerhalb Asiens wurde am 23. Jänner 2020 die erste Person in den USA positiv getestet. Die ersten Fälle aus Europa wurden am 23. Februar 2020 in Italien gemeldet (3). Am 30. Jänner 2020 bezeichnete die WHO den COVID-19-Ausbruch als „Gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite“. Aufgrund der weiteren Ausbreitung und der global rapiden Zunahme der Fallzahlen erklärte die WHO COVID-19 am 11. März 2020 zu einer Pandemie (4). Diese Pandemie stellt auch aktuell weltweit eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar. Bis April 2021 wurden von der WHO über 145 Millionen SARS-CoV-2-Infektionen und über 3 Millionen Todesfälle in diesem Zusammenhang bestätigt (5).

1.2 Coronaviren

Bereits vor der Entdeckung des neuartigen SARS-CoV-2 im Jänner 2020 waren neben verschiedenen ausschließlich zoopathogene Coronaviren sechs Coronaviren bekannt, die Menschen infizieren können (6). Der Großteil der bekannten humanpathogenen Coronaviren

(HCoV) hat seinen Ursprung in China. Laut dem 10. Bericht des Internationalen Komitees für Taxonomie der Viren (ICTV) zählen Coronaviren zur Subfamilie der Orthocoronaviridae in der Familie der Coronaviridae und der Ordnung der Nidovirales (7). Die schnelle Identifikation neuer Coronaviren mit dem Next Generation Sequencing hat eine rasante Expansion und ständige taxonomische Änderungen in der Coronavirus-Subfamilie zur Folge (8). Die Subfamilie der Coronaviridae besteht aus den vier Gattungen Alpha-Coronavirus (α -CoV), Beta-Coronavirus (β -CoV), Gamma-Coronavirus (γ -CoV), and Delta-Coronavirus (δ -CoV). Laut evolutionären Untersuchungen stammen α - und β -CoV von Fledermäusen und Nagetieren ab, wogegen γ - und δ -CoV ihren Ursprung in Vogelspezies haben. Aufgrund der Fähigkeit von Coronaviren, die Speziesbarriere zu überwinden, sind verschiedene HCoVs entstanden (9). α - und β -CoV infizieren vornehmlich Säugetiere und γ - und δ -CoV hauptsächlich Vögel (8).

1.2.1 Humanpathogene Coronaviren

HCoV wurden erstmals in den 1960er Jahren aus Proben von Patient*innen mit Erkältungssymptomen isoliert. Seitdem wurden weitere humane Coronaviren entdeckt, darunter die beiden hochpathogenen humanen β -CoV SARS-CoV und Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV), die tödlichen Atemwegserkrankungen beim Menschen verursachen können und in den vergangenen beiden Dekaden Epidemien ausgelöst haben (10).

Das SARS-CoV hatte wie das SARS-CoV-2 seinen Ursprung in China und breitete sich von da in andere Teile der Welt aus. 2002 und 2003 waren weltweit zirka 8000 Menschen mit SARS-CoV infiziert; 10 % der Betroffenen verstarben an den Folgen der Infektion. Im April 2012 wurde erstmals das MERS-CoV bei Patient*innen in Saudi-Arabien nachgewiesen, das sich auf 27 weitere Länder ausbreitete und seither mehr als 2400 Personen infizierte; die Mortalität beträgt zirka 35,5 % (6). Es konnte nachgewiesen werden, dass beide Viren von Fledermäusen abstammen und im Fall von SARS-CoV auf den Säugetier-Zwischenwirt Zibet und im Fall von MERS-CoV auf Kamele übertragen wurden und schließlich den Menschen infizierten(8). Wie SARS-CoV-2 können SARS-CoV und MERS-CoV in Infizierten schwere Lungenentzündungen verursachen. SARS-CoV und MERS-CoV sind jedoch im Vergleich zu SARS-CoV-2 weniger kontagiös, wodurch bei der SARS- und

MERS-CoV-Epidemie weitaus weniger Menschen infiziert wurden (11). Im Vergleich zu SARS und MERS ist die Mortalität bei COVID-19 mit 2–5 % jedoch deutlich geringer (4).

Neben den drei hochpathogenen Coronaviren rufen auch α -CoV 229E and NL63 and die β -CoV OC43 and HKU1 Erkrankungen der Atemwege in Menschen hervor. Im Gegensatz zu den mit schweren Verläufen assoziierten SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 verursachen diese verbreiteten Coronaviren meist nur leichte bis mittelschwere Erkrankungen der oberen Atemwege und tragen vermutlich zu 15–30 % zu den Erkältungsfällen beim Menschen bei (12).

1.2.2 Gastrointestinale (GI) Manifestationen von SARS und MERS

Laut einer Studie weisen 40 % der SARS-CoV-Infizierten GI-Symptome, wie Diarrhö, auf. Das Vorhandensein von GI-Symptomen ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert. Patient*innen mit Diarrhö haben einen erhöhten Bedarf an Beatmungshilfe und Intensivpflege. Der Nachweis von SARS-CoV in Biopsien des Ileums und Kolons spricht dafür, dass SARS-CoV enterale Epithelzellen infizieren kann (13). Bei MERS beträgt der Anteil der Patient*innen mit GI-Symptomen laut mehrerer Arbeiten bis zu 50 %. Bei MERS-Patient*innen ist das Vorhandensein dieser Symptome mit einem leichteren Krankheitsverlauf und einer besseren Prognose assoziiert (13).

1.3 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

1.3.1 Morphologie von SARS-CoV-2

Um die Morphologie von SARS-CoV-2 beurteilen zu können, wurden mit SARS-CoV-2 inokulierte Zellen transmissionselektronenmikroskopisch untersucht. SARS-CoV-2 zeigt eine Coronavirus-spezifische kugelförmige Morphologie mit Stacheln auf der Oberfläche; die Größe der Viruspartikel beträgt 70–90 Nanometer (4). SARS-CoV-2 besitzt mit dem Spike-Protein, dem Membran-Protein, dem Envelope-Protein und dem Nukleokapsid-Protein vier Strukturproteine. Die Spike-Proteine sind unter dem Elektronenmikroskop als Stacheln erkennbar. Sie interagieren mit dem Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2) auf der Zelloberfläche der Wirtszellen. Spike-Proteine sind aus zwei funktionellen Untereinheiten zusammengesetzt: S1 trägt die ACE2-bindende Domäne und ist somit für die

Anheftung an die Wirtszelle zuständig; S2 spielt bei der Fusion mit der Membran der Wirtszelle eine Rolle (14). Das virale Membran-Glykoprotein und das Envelope-Protein sind in eine von der Wirtsmembran stammenden Lipiddoppelschicht eingebettet, die das Nukleokapsid umgibt (9). Das Nukleokapsid-Protein bildet den Virionenkern, der die virale Ribonukleinsäure (RNA) umhüllt (4).

1.3.2 Genomorganisation von SARS-CoV-2

Laut genetischer Analysen stimmt das Genom von SARS-CoV-2 zu zirka 79 % mit dem Genom des SARS-CoV überein. Aufgrund dieser hochgradigen Übereinstimmung wurde, wie erwähnt, die provisorische Bezeichnung 2019-nCoV in SARS-CoV-2 geändert (15). Die Genome von SARS-CoV-2 und MERS-CoV zeigen eine 50 %-ige Übereinstimmung (16). Phylogenetische Analysen belegen einen zoonotischen Ursprung des Virus; vermutlich stellen Fledermäuse die Quelle von SARS-CoV-2 dar (17). Diese These wird dadurch erhärtet, dass das Genom von SARS-CoV-2 zu 95 % mit dem Genom des Fledermäuse-Coronavirus SL-CoV-RaTG13 übereinstimmt. Die molekularen Ereignisse, die einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 von Fledermäusen auf Menschen zugrunde liegen, sind jedoch noch nicht hinreichend bekannt (18).

SARS-CoV-2 verfügt über ein positiv-einzelsträngiges RNA-Genom von zirka 30 Kilobasen. Die virale RNA enthält 14 Open Reading Frames (ORFs), welche mit ihrem 5' und 3'-Ende an nicht codierende Regionen, den sogenannten Untranslated Regions (UTRs), angrenzen. Diese ORFs kodieren für 27 Proteine. Am 5'-terminalen Ende des Genoms liegen die ORF1a und ORF1b, die zwei Drittel des Genoms ausmachen. Sie kodieren für die Polypeptide 1a und 1ab. Das letztere Protein resultiert aus einem ribosomalen Frameshift an der kurzen Überlappung von ORF1a und ORF1b. Durch proteolytische Spaltung der Polypeptide entstehen 16 Nicht-Strukturproteine (NSPs), die an der Bildung der viralen Replikations- und Transkriptionskomplexe beteiligt sind. Der 3'-terminale Bereich des Genoms kodiert für die vier Strukturproteine (Spike, Envelope, Membran und Nukleokapsid) und für zehn akzessorische Proteine (ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8a, ORF8b, ORF9b, ORF9c, ORF10). An beiden Enden des Genoms befinden sich die UTRs. Mit einer Länge von ca. 230 Basen sind diese UTRs relativ kurz, haben aber wichtige regulatorische Funktionen (19).

1.3.3 Übertragungswege von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 wird von Mensch zu Mensch hauptsächlich über die Atemwege übertragen. Symptomatisch und asymptomatisch infizierte Personen scheiden beim Ausatmen, Niesen, Husten und besonders beim lauten Sprechen oder Singen virushaltige Partikel aus, die andere Personen einatmen können (20).

Die Dauer von der Ansteckung (Infektion) bis zum Beginn der Ansteckungsfähigkeit (Infektiosität) ist variabel. Die Infektiosität setzt bis zu 2,5 Tage vor Symptombeginn ein und endet ca. 9 Tage nach Symptombeginn. Infizierte entwickeln meist zirka 4,8 Tage nach der Infektion Symptome und sind zum Zeitpunkt des Symptombeginns am ansteckendsten (20, 21).

Je nach Größe werden virushaltigen Partikel in kleinere Aerosole und größere Tröpfchen unterteilt, wobei der Übergang zwischen beiden Formen fließend ist. Aerosole entstehen vorwiegend durch Atmen und Sprechen, wohingegen Tröpfchen vermehrt beim Husten und Niesen ausgeschieden werden. Aerosole können die Lunge erreichen und somit die unteren Atemwege infizieren. Im Gegensatz dazu werden Tröpfchen von den Ziliarkörpern des Atemtraktes gefiltert und gelangen nicht in die unteren Atemwege. Daher verursachen sie nur Infektionen der oberen Atemwege. Während Aerosole über längere Zeit in der Luft schweben und sich in geschlossenen Räumen verteilen, sinken größere Tröpfchen schnell zu Boden (22).

Auf Oberflächen anhaftende Partikel können auf Menschen übertragen werden, wenn diese die kontaminierten Flächen und anschließend Augen, Nase oder Mund berühren. Diese Form der Virusübertragung wird als Kontaktübertragung bezeichnet (20). Weiters wird die Möglichkeit einer fäkal-oralen Transmission diskutiert, da in den Stuhlproben von COVID-19-Patient*innen virale RNA nachgewiesen wurde (20, 22).

1.3.4 Eintritt und Replikation von SARS-CoV-2 in Wirtszellen

Wie SARS-CoV nutzt auch SARS-CoV-2 das ACE2 an der Oberfläche humaner Zellen als Rezeptor. Die Exopeptidase ACE2 spaltet Angiotensin II in Angiotensin, das antiinflammatorische Effekte besitzt. Die Interaktion zwischen SARS-CoV-2 und ACE2 hat eine Herabregulierung von ACE2 auf der Oberfläche der Zellen zur Folge, sodass weniger Angiotensin II in Angiotensin gespalten wird. Als Folge der SARS-CoV-2-Infektion entstehen dadurch erhöhte Plasmakonzentrationen von Angiotensin II. Diese erhöhten

Angiotensin II-Konzentrationen könnten an der Entstehung einiger der weiter unten beschriebenen gastrointestinalen COVID-19-Symptome beteiligt sein. Laut präklinischer Studien löst intravenös und in die Hirnventrikel verabreichtes Angiotensin II Erbrechen aus. Daher geht man davon aus, dass die erhöhten Angiotensin II-Konzentrationen auch für COVID-19-assoziierte Nausea und Emesis ursächlich sein könnten. Zusätzlich beeinflusst zirkulierendes Angiotensin II die Magen- und Darmmotilität, sowie die epitheliale Sekretion und Absorption. Erhöhte Angiotensin II-Konzentrationen könnten somit über Motilitätsveränderungen zur Entstehung von Übelkeit, Erbrechen und auch Bauchschmerzen beitragen. Zudem sind möglicherweise die Motilitätsveränderungen gemeinsam mit Veränderungen der epithelialen Sekretion und Absorption an der Pathogenese der COVID-19-assoziierten Diarrhoe beteiligt (23).

ACE2 wird nicht nur in respiratorischen Epithelzellen, sondern auch in anderen Zellen exprimiert, die daher für eine virale Infektion empfänglich sind (24). Immunhistochemische Untersuchungen belegen eine starke ACE2-Expression auf Zellen von Darm, Niere, Gallenblase, Herz und Hoden. COVID-19-Manifestationen in ACE2-exprimierenden Organen stützen die Hypothese, dass ACE2 eine Schlüsselrolle bei SARS-CoV-2-Infektionen spielt (25).

Die Interaktion von SARS-CoV-2 mit seinem Wirtszellrezeptor (ACE2) erfolgt über die Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) auf der S1-Untereinheit des Spike-Protein. Nachdem eine Bindung zwischen der RBD des viralen S-Proteins und dem ACE2 der Wirtszelle stattgefunden hat, spalten Wirtszell-Proteasen (z. B. transmembrane Serinprotease vom Typ 2 (TMPRSS2)) das S-Protein. Dadurch wird das Spike-Fusionspeptid auf der S2-Untereinheit freigesetzt, was die Fusion des viralen Hüllproteins mit der Wirtszellmembran und somit den Eintritt des Virus in die Wirtszelle zur Folge hat (26, 27).

Nach der Aufnahme von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle erfolgt die Enthüllung der RNA und Freisetzung in das Zytoplasma der Wirtszelle, gefolgt von der sofortigen Translation von ORF1a und ORF1b durch wirtseigene Ribosomen. Dadurch wird der virale Replikations- und Transkriptionskomplex gebildet. Weiter werden virale Replikationsorganellen gebildet, die eine schützende Mikroumgebung für die genomische RNA-Replikation und die Transkription von subgenomischen messenger RNAs (mRNAs) schaffen (28). Bei der Replikation der positivsträngigen genomischen RNA entsteht negativsträngige genomische RNA, die entweder repliziert oder transkribiert wird. Bei der Replikation entsteht erneut

positivsträngige genomische RNA, welche das Genom der zukünftig neu gebildeten Virionen darstellt. Durch diskontinuierliche Transkription entstehen verschiedene positivsträngige subgenomische mRNAs. Durch Translation dieser subgenomischen mRNAs werden virale Strukturproteine und akzessorische Proteine gebildet (29). Translatierte Strukturproteine translozieren in die Membranen des endoplasmatischen Retikulums (ER) und durchqueren das ER-Golgi-Intermediärkompartiment (ERGIC), wo sie mit der N-Protein gebundenen neu gebildeten genomischen RNA interagieren. Durch diese Interaktion zwischen den Strukturproteinen und dem Nukleokapsid entsteht ein neues Viruspartikel, das anschließend über Vesikel durch Exozytose aus den infizierten Zellen freigesetzt wird (30).

1.4 Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

1.4.1 Klinische Präsentation von COVID-19

Die durch SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung wird coronavirus disease 2019 (COVID-19) bezeichnet. Die mediane Inkubationszeit beträgt 4,8 Tage, wobei 95 % der symptomatischen Personen innerhalb von 14 Tagen nach der Exposition Symptome entwickeln (31). COVID-19 manifestiert sich klinisch meist in Form von allgemeinen und respiratorischen Symptomen, wie Müdigkeit, Fieber, Husten und Dyspnoe. Neben diesen Symptomen treten häufig GI-Manifestationen (siehe unten) auf (32). Zudem wurden – passend zum ACE2-Expressionsmuster – Nierenversagen, kardiale Schädigungen sowie negative Auswirkungen auf die männliche Keimdrüsenfunktion beschrieben (25). Zusätzlich berichten Studien über neurologische Symptome bei COVID-19-Patient*innen (33). Auch verschiedene Schweregrade der Leberschädigung wurden bei COVID-19-Patient*innen festgestellt (34). Ein möglicher Zusammenhang zwischen virusinduzierten Veränderungen des GIT und neurologischen, respiratorischen und hepatischen Manifestationen wird weiter unten erörtert. In manchen Fällen treten zudem schwere Komplikationen (z. B. akutes Atemnotsyndrom (ARDS), kardiovaskuläre Ereignisse, multiple Organdysfunktion, septischer Schock) auf. Diese Komplikationen stehen im Zusammenhang mit einer überschießenden Zytokin-Freisetzung, dem sogenannten "Zytokinsturm" (siehe unten) (13). Der Schweregrad des Krankheitsverlaufes reicht von asymptomatischen oder milden bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen oder letalen Verläufen. Der Großteil der Patient*innen hat

milde Symptome und eine gute Prognose. Etwa 10–20 % der Infizierten entwickeln jedoch schwere Formen der Erkrankung, und 2–5 % versterben an den Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (4).

1.4.2 Zytokinsturm

Die angeborene Immunität in den Atemwegen wird hauptsächlich von Epithelzellen, Alveolarmakrophagen und dendritischen Zellen vermittelt. Die initiale Reaktion auf eingedrungene Viren erfolgt durch dendritische Zellen, die unter den Epithelzellen und Alveolarmakrophagen liegen. Bei einer Schädigung setzen Epithelzellen die Zytokine Interleukin (IL) 8 und IL-6 frei. Durch die Funktion von IL-8 als Chemoattraktor kommt es zur Infiltration des Infektionsortes mit Neutrophilen und T-Zellen. Die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen und Makrophagen leitet die T-Zell-Antwort ein, wobei Cluster of differentiation (CD)4⁺-T-Zellen Antikörper-produzierende B-Zellen aktivieren und CD8⁺-T-Zellen virusinfizierte Zellen zerstören. In den meisten Fällen wird durch die lokale Immunreaktion eine erfolgreiche Vernichtung des eingedrungenen Virus erreicht und damit eine weitere Virusausbreitung im Organismus verhindert (35).

Gelingt das nicht, kann es zu einer massiven Entzündungskaskade mit einer Zytokin-Überproduktion kommen. Dieses als "Zytokinsturm" bekannte Phänomen wurde auch bei COVID-19-Patient*innen mit schweren Krankheitsverläufen beobachtet. Betroffene Patient*innen zeigten stark erhöhte Plasmakonzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-1, und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Zudem zeigten Untersuchungen des Lungengewebes infizierter Personen eine massive Infiltration von Immunzellen. Es besteht die Hypothese, dass diese überschießende Immunantwort ursächlich für schwere Krankheitsverläufe ist (36).

1.4.3 Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe

Prinzipiell können alle Menschen von einer SARS-CoV-2-Infektion betroffen sein. Verschiedene Risikofaktoren erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit schwerer Krankheitsverläufe (37).

Ein relevanter Risikofaktor ist das Alter der Patient*innen. Ältere Personen entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit bei einer SARS-CoV-2-Infektion eine schwere Erkrankung

(z. B. ARDS) (37). Kinder zeigen kaum schwere Verläufe; Todesfälle werden in dieser Altersgruppe nur selten beschrieben (38). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die geringe Expression von ACE2 und/oder TMPRSS2 in den oberen und unteren Atemwegen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen (39).

Raucher*innen und Patient*innen mit einer Chronischen Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) weisen dagegen eine signifikant höhere Expression von ACE2 und TMPRSS2 in den Atemwegen auf, was den gravierenderen Krankheitsverlauf in diesen Personengruppen erklären könnte (40).

Kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit) sowie ein Diabetes mellitus begünstigen ebenfalls schwere Krankheitsverläufe. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang ist, dass kardiovaskulär Erkrankte und Diabetiker*innen häufig mit ACE-Hemmern oder mit Angiotensin 1 (AT1) Rezeptorantagonisten behandelt werden. Diese Therapeutika erhöhen die ACE2-Expression, was eine Infektion mit SARS-CoV-2 und schwere COVID-19-Verläufe begünstigen könnte (41).

Auch Adipositas und Nierenerkrankungen sind relevante Risikofaktoren für schwere Coronavirus-Erkrankungen (42, 43). Laut mehrerer Studien weisen Personen mit Diabetes, Hypertonie und Adipositas eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms auf (44). Diese mikrobielle Dysbiose beeinflusst potenziell den Krankheitsverlauf (siehe unten).

Große bevölkerungsbasierte Studien belegen zudem den Einfluss der Blutgruppe auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit und den Krankheitsverlauf. Personen mit der Blutgruppe A weisen ein höheres Erkrankungsrisiko auf als Personen mit der Blutgruppe 0. Außerdem ist das Vorhandensein des Rhesusfaktors mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert. Der Mechanismus hinter diesen Zusammenhängen ist derzeit ungeklärt (45).

1.5 Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf den Gastrointestinaltrakt (GIT)

Wie erwähnt, treten bei einer SARS-CoV-2-Infektion neben den typischen allgemeinen und respiratorischen Symptomen häufig auch GI-Beschwerden auf (32). Laut einer Metaanalyse von Cheung et al. weisen zirka 18 % der COVID-19-Patient*innen GI-Symptome auf, darunter Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, Appetitverlust und Bauchschmerzen; wobei

Durchfall am häufigsten vorkommt (46). Als schwere GI-Komplikation wurden mesenteriale Ischämien beschrieben, die vermutlich auf den prothrombotischen Zustand von COVID-19-Patient*innen zurückzuführen sind und bei Personen mit oder ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder arteriosklerotische Vorerkrankung auftreten können (47). GI-Symptome können als einzige klinische Manifestation einer SARS-CoV-2-Infektion oder in Kombination mit anderen Symptomen auftreten (48). Häufig gehen GI-Symptome anderen Beschwerden voraus, weshalb eine gute Kenntnis über gastrointestinale Manifestationen für die frühzeitige Identifizierung von Infizierten relevant ist. Weiter belegen Studien, dass GI-Symptome mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sind, wodurch diese als prädiktive Marker Verwendung finden könnten (40).

Neben zahlreichen klinischen Studien, die die Häufigkeit des Auftretens von GI-Symptomen belegen, sprechen auch weitere Befunde für eine GI-Beteiligung bei Covid-19. Laut mehrerer Arbeiten weisen SARS-CoV-2-Infizierte eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms und eine erhöhte Darmpermeabilität auf (44, 49).

Die den GI-Symptomen sowie den Veränderungen des Darmmikrobioms und der Barrierefunktion zugrundeliegende Pathogenese ist nicht gänzlich geklärt. Vermutlich beruhen aber GI-Beschwerden bei COVID-19-Patient*innen auf einer multifaktoriellen Genese. GI-Beschwerden könnten direkt auf die Virusinfektion oder indirekt auf die systemische Entzündungsreaktion oder auf den prothrombotischen Status in COVID-Patient*innen und den daraus resultierenden Thrombosen kleiner viszeraler Gefäße zurückzuführen sein. Eine zentrale Frage im Hinblick auf die Pathogenese von GI-Manifestationen ist demnach, ob SARS-CoV-2 Zellen des GIT infiziert oder ob GI-Symptome als indirekte Folgen der respiratorischen Virusinfektion auftreten (50).

1.5.1 Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion von Zellen des GIT

Wie beschrieben, ist SARS-CoV in der Lage enterale Epithelzellen zu infizieren (13). Aufgrund der starken Ähnlichkeit von SARS-CoV-2 zu SARS-CoV gingen Wissenschaftler*innen schon früh davon aus, dass die beiden Coronaviren ähnliche Zielzellen besitzen und SARS-CoV-2 somit ebenso gastrointestinale Zellen infizieren kann. Zudem spricht die ausgeprägte ACE2- und TMPRSS2-Expression auf GI-Epithelzellen dafür, dass eine SARS-CoV-2-Infektion auch den GIT betreffen kann (51).

Zur Überprüfung dieser Annahme wurden Stuhlproben und GI-Biopsien von COVID-19-Patient*innen untersucht und in vitro Studien durchgeführt (46, 52-56). Mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde die virale RNA in Stuhlproben von COVID-19-Patient*innen nachgewiesen (46). Zudem wurden infektiöse Coronaviren aus dem Stuhl von Infizierten isoliert (52). Mittels immunfluoreszenz- und elektronenmikroskopischer Analysen von Biopsien infizierter Personen ließen sich virale Nukleokapsid-Proteine und SARS-CoV-2-Partikel in Epithelzellen des GIT nachweisen (53, 54). In vitro Studien von Lamers et al. und Zhou et al. belegen, dass menschliche, aus primären Darmepithel-Stammzellen hergestellte Darmorganoide die SARS-CoV-2-Replikation unterstützen. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass der GIT einen extrapulmonalen Ort für die Virusreplikation und -aktivität darstellt (55, 56).

Wenn das SARS-CoV-2 GI-Zellen infizieren kann, stellt sich die Frage, auf welchem Weg das Virus den GIT erreicht. Neben einer fäkal-oralen Übertragung ist eine Übertritt von der Lunge in den Blutkreislauf und von dort über eine defekte Darmbarriere in den Darm möglich (57). Wang et al. wiesen SARS-CoV-2 in Blutproben von Infizierten nach, was für die Möglichkeit einer hämatogenen Streuung von der Lunge in den GIT spricht. Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass nur 1 % der untersuchten Blutproben Coronaviren aufwiesen. Da deutlich mehr COVID-19-Patient*innen von GI-Symptomen betroffen sind, scheint der hämatogene Weg für eine virale Infektion des GIT eine untergeordnete Rolle zu spielen (52).

1.5.1.1 Nachweis viraler RNA und infektiöser Virionen in Stuhlproben Infizierter

Laut einer Metaanalyse von Cheung et al. ist die virale RNA in den Stuhlproben von etwa 48 % der COVID-19-Patient*innen nachweisbar. Bei einigen Patient*innen konnte die virale RNA zunächst nur im Stuhl und erst Tage später in respiratorischen Proben nachgewiesen werden. Eine potenzielle fäkal-orale Transmission könnte demnach auch bereits vor positiver Testung von Atemwegsproben stattfinden. Daher könnte die Testung von Stuhlproben zur Früherkennung infizierter Personen eingesetzt werden. Außerdem kann virale RNA im Stuhl auch noch nach negativer Testung von respiratorischen Proben nachgewiesen werden, weshalb die Möglichkeit einer fäkal-oralen Transmission auch noch nach negativer Testung von Atemwegsproben berücksichtigt werden sollte. Virale RNA ist in Stuhlproben von Patient*innen mit und ohne GI-Symptomen nachweisbar. Stuhlproben

von Personen mit GI-Beschwerden sind jedoch häufiger positiv und zeigen höhere Viruslasten (46).

Wang et al. kultivierten vier Stuhlproben von Infizierten, die hohe virale RNA-Kopiezahlen aufwiesen und führten anschließend elektronenmikroskopische Untersuchungen durch. Dabei wurden lebende Viren in zwei der Stuhlkulturen detektiert, was eine Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 über den fäkalen Weg wahrscheinlich erscheinen lässt (52). Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Untersuchung sind jedoch weitere Studien zur Analyse der Prävalenz von lebensfähigen Viren und der Viruslast im Stuhl von Infizierten erforderlich. Bei der vermuteten niedrigen infektiösen Dosis von SARS-CoV-2 wäre bereits bei einer niedrigen Viruslast im Stuhl eine Übertragung möglich (58). Auch wenn unbekannt ist, wie viele Menschen infektiöse Viren im Stuhl ausscheiden und ob eine fäkal-orale Transmission möglich ist, ist das Tragen entsprechender Schutzausrüstung während endoskopischer GI-Eingriffe geboten (59).

1.5.1.2 Virale Nukleokapsid-Proteine und Viruspartikel in GI-Biopsien

Der immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis von viralem Nukleokapsid-Protein in Epithelzellen von Magen, Duodenum, Ileum und Rektum bei Analysen von GI-Biopsien infizierter Personen spricht für eine Virusinfektion dieser Zellen (53, 54). Bei den infizierten Zellen handelte es sich hauptsächlich um Becherzellen. Es wurde eine lückenhafte Verteilung der viralen Proteine im Duodenum beobachtet, wohingegen die Proteine im Ileum diffus verteilt waren. Diese Beobachtung könnte auf eine höhere Dichte von Becherzellen im Ileum im Vergleich zum Duodenum zurückzuführen sein. Der Nachweis viraler Proteine in der immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchung korreliert nicht mit dem Vorhandensein von histologischen Abnormalitäten (54). Auch wenn SARS-CoV-2 in nasopharyngealen Abstrichen nicht mehr detektierbar ist, lässt sich das virale Nukleokapsid-Protein in Gewebeproben des Ileum und des Colon nachweisen, was auf länger andauernde Virusinfektion des GIT im Vergleich zum Respirationstrakts hindeutet (60).

Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen Viruspartikel im Zytoplasma von duodenalen und ilealen Epithelzellen, die mittels immunologischer Methoden als SARS-CoV-2-Viruspartikel identifiziert werden können. Wie die viralen Antigene sind die Viruspartikel hauptsächlich in Becherzellen nachweisbar (54).

1.5.1.3 Infektion, Replikation und de novo Virusproduktion in Darmorganoiden

Verschiedene Studiengruppen untersuchten die Möglichkeit einer enterischen SARS-CoV-2-Infektion an humanen Darmorganoiden. Diese Darmorganotide werden aus primären Darmepithel-Stammzellen gezüchtet und enthalten alle Zelltypen des in vivo Epithels. Die Untersuchungen zeigten, dass SARS-CoV-2 in der Lage ist, humane Darmorganotide zu infizieren und dass humane Darmorganotide die Replikation und die de novo-Produktion von SARS-CoV-2 unterstützen. Diese Ergebnisse unterstreichen die potenzielle Bedeutung des Darms als Ort der SARS-CoV-2-Replikation und damit für den lokalen und systemischen Krankheitsverlauf (55-57, 61).

1.5.2 Veränderungen im GIT bei einer SARS-CoV-2-Infektion

1.5.2.1 Veränderungen des Darmmikrobioms

Das Darmmikrobiom umfasst alle Mikroorganismen, die den Darm besiedeln. Das Darmmikrobiom spielt eine zentrale Rolle bei der Modulation von Immunreaktionen und ist am Aufbau der Darmbarriere beteiligt. Veränderungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, bei der physiologische Darmmikroben durch pathogene Mikroben ersetzt werden, werden als Darmdysbiose bezeichnet, was mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird (62).

Mehrere Studien belegen eine Darmdysbiose in COVID-19-Patient*innen. Stuhlproben von COVID-19-Patient*innen zeigen eine signifikant reduzierte bakteriellen Diversität im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Darmbakterien mit bekanntem immunmodulatorischem Potenzial (z. B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, Bifidobakterien) sind bei SARS-CoV-2-Infizierten unterrepräsentiert. Parallel dazu treten Pathogene und opportunistische Pathogene (z. B. *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*) in Stuhlproben von Infizierten signifikant häufiger auf (44, 49). Das reichliche Vorhandensein von opportunistischen Pathogenen ist mit einem schwereren COVID-19-Verlauf assoziiert, wohingegen entzündungshemmende Darmbakterien den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (62). Die Dysbiose des Darmmikrobioms bleibt auch nach Abklingen von COVID-19 erhalten, was zur Persistenz der Symptome nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion beitragen könnte (44).

Die den mikrobiellen Alterationen zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse sind nicht vollständig geklärt. Es besteht jedoch die Hypothese, dass eine enterale SARS-CoV-2-Infektion eine Herabregulierung der ACE2-Expression zur Folge hat.

ACE2 spielt für die mikrobielle Homöostase im Darm eine entscheidende Rolle. Daher könnte eine virusinduzierte Verringerung der ACE2-Expression ursächlich für eine abnorme Zusammensetzung des Darmmikrobioms sein (63). Umgekehrt scheint das Darmmikrobiom die enterale ACE2-Expression und somit die Empfänglichkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion und den Schweregrad von COVID-19 zu beeinflussen (64). In einem Mausmodell wurde festgestellt, dass Bakterien der Bacteroidetes-Spezies die enterale ACE2-Expression herabregulieren. Passend dazu zeigten Zuo et al., dass eine dichte Besiedelung mit Bakterien der Bacteroidetes-Spezies mit einer geringeren fäkalen Viruslast und einem milderen COVID-19-Verlauf assoziiert ist (44).

Das Darmmikrobiom spielt zudem eine entscheidende Rolle bei der Immunregulation. Darmmikrobiom-Veränderungen in COVID-19-Patient*innen sind mit einer erhöhtem Plasmakonzentration von Zytokinen und Entzündungsmarkern assoziiert, was auf eine Modulierung der Immunantwort und eine Beeinflussung des Schweregrads der Erkrankung durch das Darmmikrobiom hindeutet (14, 64). Veränderungen des Darmmikrobioms sind potenziell auch an der Entstehung neurologischer, respiratorischer und hepatischer COVID-19-Manifestationen beteiligt (siehe unten) (14).

Wie beschrieben, sind ein hohes Lebensalter und chronische Grunderkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas) Hauptrisikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf bei COVID-19. Ältere Personen und Personen mit chronischen Grunderkrankungen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine veränderte Darmmikrobiom-Zusammensetzung auf. Die Assoziation dieser Faktoren mit einer Darmmikrobiom-Veränderung könnte eine Erklärung für die schwereren Krankheitsverläufe in diesen Risikogruppen darstellen (44).

Da das Darmmikrobiom den Krankheitsverlauf von COVID-19-Patient*innen zu beeinflussen scheint, bietet die Wiederherstellung des physiologischen Darmmikrobioms möglicherweise eine Alternative zu antiviralen und antientzündlichen Therapien (13).

1.5.2.2 Physiologischer Aufbau der Darmbarriere

Vermutlich führt eine SARS-CoV-2-Infektion auch zu einer Störung der Darmbarriere und damit zu einer gesteigerten Darmpermeabilität ("Leaky Gut") (35). Die Darmbarriere ist aus verschiedenen anatomischen Schichten aufgebaut (65). Die innere dicke Schleimschicht enthält von Becherzellen produzierte hochglykosylierte Mucinproteine. Die Schleimschicht wirkt als physikalische Barriere und schützt die darunter gelegenen Epithelzellen vor Schäden durch Bakterien oder Nahrungspartikel (66). Zusätzlich enthält die Schleimschicht von Plasmazellen der Lamina propria sezernierte Immunglobuline sowie Defensine und Darmmikroben. Kommensale Darmmikroben konkurrieren mit pathogenen Organismen und begrenzen so deren Besiedlung des Darms. Zusätzlich sind ihre Fermentationsprodukte (z. B. die kurzkettige Fettsäure Butyrat) an der Regulation der Tight Junctions und somit an der Aufrechterhaltung der Darmbarriere beteiligt (67). Aufgrund dieser beiden Mechanismen gilt das Darmmikrobiom als integraler Aspekt der Darmbarriere. Durch die oben beschriebenen Darmmikrobiom-Veränderungen kommt es somit potenziell auch zur Schädigung der Darmbarriere (66).

Die unter der Schleimschicht gelegene Epithelschicht ist aus spezialisierten Zelltypen wie Paneth-Zellen, M-Zellen und Enterozyten, aufgebaut. Paneth-Zellen sind spezialisierte Epithelzellen, die Defensine und andere antimikrobielle Peptide produzieren. Die antimikrobiellen Substanzen werden in die Schleimschicht sezerniert und leisten somit einen nennenswerten Beitrag zum Schutz der Epithelschicht. Die in den Peyer'schen Plaques enthaltenen M-Zellen gehören zum darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT). Sie nehmen Antigene auf und geben diese an Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen weiter, wodurch die Immunantwort initiiert wird (68). Die Darmepithelzellen sind untereinander durch apikal lokalisierte Tight Junctions sowie durch basolateral lokalisierte Adherens Junctions und Gap Junctions verbunden. Tight Junctions und Adherens Junctions bestehen aus transmembranen "adhäsiven" Proteinen und aus zytosolischen "proximalen" Proteinen. Die adhäsiven Proteine vermitteln den interzellulären Kontakt, die proximalen Proteine verankern den Transmembranproteinkomplex im Zytoskelett der Epithelzellen (69).

In der unter der Epithelzellschicht liegenden Lamina propria befinden sich residente Immunzellen (z. B. Lymphozyten, dendritische Zellen), die wie die Paneth- und M-Zellen zum enteralen Immunsystems gehören und somit zur Funktionalität der Darmbarriere beitragen (65).

1.5.2.3 Veränderungen der Darmbarriere bei COVID-19

Verschiedene Studien zur Funktionalität der Darmbarriere bei COVID-19-Patient*innen untersuchen die potenzielle bakterielle Translokation aus dem Darm in die systemische Zirkulation (70-73).

Die Beurteilung der Funktionalität der Darmbarriere erfolgt durch die Messung der Permeabilitätsmarker Zonulin und Fettsäure-bindendes Protein-2 (FABP2) im Plasma von Infizierten und von nicht infizierten Kontrollen (70-73). FABP2 ist ein intrazelluläres Protein, das spezifisch in Darmepithelzellen exprimiert wird. Bei einer Schleimhautschädigung geben reife Epithelzellen FABP2 in den Blutkreislauf ab. Daher sprechen erhöhte FABP2-Konzentrationen im Plasma für eine Schädigungen der Darmbarriere (72). Zonulin ist ein Mediator der Tight Junction Permeabilität im Verdauungstrakt und bewirkt eine Permeabilitätserhöhung (71). Es konnte gezeigt werden, dass die Permeabilitätsmarker im Plasma Infizierter im Vergleich zu Nicht-Infizierten erhöht sind. Diese Ergebnisse sind hinweisend darauf, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer Erhöhung der Darmpermeabilität einhergeht (70-73). Diese Permeabilitätserhöhung könnte auf die beschriebene Dysbiose des Darmmikrobioms, die systemische Entzündung bei COVID-19 oder auf eine direkte SARS-CoV-2-Infektion des GIT zurückzuführen sein (71).

Zum Nachweis einer potenziellen Translokation von Mikroben und deren Stoffwechselprodukte durch eine erhöhte Darmpermeabilität werden Plasmaspiegel mikrobieller Marker bestimmt. COVID-19-Patient*innen weisen im Vergleich zu Nicht-Infizierten erhöhte Proteoglykan-, Lipopolysaccharid- sowie Lipopolysaccharid-Bindungsprotein-Plasmakonzentrationen auf (71, 72). Proteoglykane und Lipopolysaccharide sind Bestandteile bakterieller Zellwände und Marker für die bakterielle Translokation (72). Das Akute-Phase-Protein Lipopolysaccharid-Bindungsproteine induziert bei Bindung seiner Liganden Immunreaktionen (71). Auch die β -Glucan-Konzentration, einem Zellwandbestandteil vieler Pilzarten und Marker für die Pilz-Translokation, ist bei Personen mit COVID-19 erhöht (72). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Veränderungen der Darmbarriere bei COVID-19-Patient*innen zu einer bakteriellen Translokation aus dem Darm in die systemische Zirkulation führen kann (71, 72)

Vermutlich hat eine gesteigerte mikrobielle Translokation eine Verstärkung der systemischen Entzündungsreaktion zur Folge (71). Laut Giron et al. und Prasad et al. zeigen Patient*innen

mit erhöhten Permeabilitätsmarkern und Markern für die bakterielle Translokation auch erhöhte systemische Entzündungsparameter (z. B. IL-6, IL-1, TNF- α , C-reaktives Protein (CRP)). Somit geht die Störung der Integrität der Darmbarriere während schwerer COVID-19-Verläufe mit einer verstärkten systemischen Entzündungsreaktion einher (71, 72).

Da, wie oben beschrieben, eine überschießende Entzündungsreaktion für schwere Verläufe von COVID-19 mitverantwortlich ist, erkranken Patient*innen mit einer gestörten Darmbarriere-Funktion und daraus resultierenden systemischen Entzündungsreaktion vermutlich schwerer an COVID-19. Die Ergebnisse von Giron et al., die zeigen, dass Patient*innen mit höheren Zonulin-Plasmaspiegeln im Vergleich zu Infizierten mit niedrigeren Zonulin-Werten eine höhere Mortalität aufweisen, unterstützen diese Hypothese (71). Folglich könnten Therapien, die auf Darmbarriere-Defekte abzielen, das Outcome bei COVID-19-Patient*innen verbessern (72).

Zusammengefasst unterstützt die aktuelle Datenlage die Hypothese, dass eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmbarriere bei Personen mit COVID-19 zu einer verstärkten Translokation mikrobieller Antigene in den Blutkreislauf führt, wo sie die systemische Entzündung verstärken und dadurch den Krankheitsverlauf verschlechtern (72).

Zudem könnte eine Erhöhung der Darmpermeabilität eine Rolle bei der Entstehung extraintestinaler COVID-19-Manifestationen spielen. Außer der Lunge und dem GIT können auch das zentrale Nervensystem (ZNS), die Leber, das Pankreas und das Herz von einer SARS-CoV-2-Infektion betroffen sein. Die Frage, wie SARS-CoV-2 Zugang zu diesen inneren Organen erlangt ist jedoch noch nicht geklärt. Bei einer erhöhten Darmpermeabilität könnten auch SARS-CoV-2 den GIT verlassen und in den Blutkreislauf gelangen, von wo sie potenziell alle ACE2-exprimierenden Organe erreichen. Eine Assoziation der Häufigkeit von Symptomen im GIT und Symptomen in anderen inneren Organen würde die Hypothese unterstützen (35).

1.5.3 Intestinale Immunantwort auf SARS-CoV-2

Obwohl die Infektion des GIT mit SARS-CoV-2 belegt ist, ist bislang kaum bekannt, wie das intestinale Immunsystem auf eine SARS-CoV-2-Infektion reagiert und welche Rolle es für die systemische Immunreaktion bei COVID-19 spielt (74). Vermutlich setzen mit SARS-CoV-2 infizierte intestinale Epithelzellen Zytokine und Chemokine frei, die eine akute

intestinale Entzündung mit Infiltration von Neutrophilen, Makrophagen und T-Zellen auslösen (75). Labordiagnostische Untersuchungen von Stuhlproben infizierter Personen und in-vitro Studien sprechen für diese Hypothese (57, 76).

Im Rahmen mehrerer Studien wurden die Konzentrationen der fäkalen Biomarker Calprotectin und Neopterin in Stuhlproben infizierter Personen und nicht-infizierter Kontrollen gemessen (75, 77, 78). Calprotectin ist ein zytoplasmatisches Protein der Granulozyten, das in geringen Mengen auch in Monozyten und Makrophagen exprimiert wird. Damit spiegelt die Calprotectin-Konzentration im Stuhl das Ausmaß des entzündlichen Infiltrats in der Darmschleimhaut wider (79). Fäkales Calprotectin hat sich als zuverlässiger Biomarker zur Bewertung von Darmentzündungen etabliert (80). Neopterin wird von aktivierten phagozytischen Zellen, insbesondere von Makrophagen, produziert, nachdem diese durch Interferon- γ dazu stimuliert wurden (77). Interferon- γ wird von aktivierten T-Helferzellen produziert. Daher ist die fäkale Neopterin-Konzentration ein Indikator für die T-Zell-vermittelte Immunaktivierung in der Darmschleimhaut (79). In Stuhlproben von COVID-19-Patient*innen sind im Vergleich zu Proben nicht infizierter Kontrollen erhöhte Calprotectin- und Neopterin-Konzentrationen nachweisbar (75, 77, 78). Personen mit GI-Symptomen sind häufiger betroffen als Patient*innen ohne GI-Beschwerden (75, 77). Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der fäkalen Calprotectin-Konzentration und der Serum-Interleukin-6 Konzentration gefunden werden, was Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem enteralen Immunsystem und der systemischen Entzündungsreaktion gib (75).

Stanifer et al. und Triana et al. untersuchten anhand von menschlichen Ileum- und Colon Organoiden die Immunantwort von Darmepithelzellen auf eine SARS-CoV-2-Infektion. Ihre Studienergebnisse zeigen, dass eine Infektion der Darmorganoide mit SARS-CoV-2 eine proinflammatorische Immunantwort auslöst, die durch eine Hochregulierung der NF κ B- und TNF-Signalwege und durch die Produktion von Typ-III-Interferonen gekennzeichnet ist. Die produzierten Typ-III-Interferone hemmen die SARS-CoV-2-Replikation und die de novo-Virusproduktion in den infizierten Zellen und bieten somit einen Schutz für Darmepithelzellen gegen eine SARS-CoV-2-Infektion. In vivo ist jedoch aufgrund der Mikroumgebung, die eine Verringerung der Immunempfindlichkeit der Darmepithelzellen bewirkt, von einer gedämpften Immunantwort im Vergleich zur Immunreaktion unter Laborbedingungen auszugehen (57, 76).

Andrews et al. zufolge werden durch das pro-inflammatorische Milieu bei einer SARS-CoV-2-Infektion im GIT enteroendokrine Zellen stimuliert, neuroaktive Substanzen (z. B. 5-Hydroxytryptamin, Substanz P, Cholecystokinin) zu sezernieren, die über eine Aktivierung vagaler Afferenzen und über eine direkte Wirkung an der Area postrema zu Nausea und Emesis führen. Weiter fördern neuroaktive GI-Substanzen an der Area postrema die Entstehung von Appetitverlust (23).

1.6 Einfluss von COVID-19-GI-Manifestationen auf andere Organsysteme

1.6.1 Rolle der Darm-Lungen-Achse bei COVID-19

Lange Zeit galt die Lunge als steriles Organ. Erst durch die Entwicklung des Next Generation Sequencings wurde bekannt, dass auch die Lunge, wie der Darm oder die Haut, von Mikroorganismen besiedelt ist, die in ihrer Gesamtheit das Lungenmikrobiom bilden (81). Veränderungen in der Zusammensetzung des Lungenmikrobioms haben Einfluss auf den GIT und im Umkehrschluss wirken sich auch Veränderungen des Darmmikrobioms auf den Respirationstrakt aus. Diese bidirektionale Kommunikation wird als "Darm-Lungen-Achse" bezeichnet. Die exakten Mechanismen, die dieser Kommunikationsroute zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass die Metabolite der Mikroben und ihr Einfluss auf das mukosale Immunsystem eine entscheidende Rolle bei der Interaktion spielen (82). Es gibt Hinweise darauf, dass die bidirektionale Interaktion über die Darm-Lungen-Achse für die Pathogenese von COVID-19 bedeutsam ist (83).

Laut klinischen Studien können bei COVID-19 GI-Beschwerden den respiratorischen Symptomen vorausgehen (84). Zudem entwickeln COVID-19-Patient*innen mit GI-Symptomen häufiger ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) und müssen häufiger maschinell beatmet werden (85). Diese Befunde lassen vermuten, dass eine SARS-CoV-2-Infektion des GIT respiratorische Schädigungen verursachen oder verschlimmern kann. Der Einfluss des GIT auf die respiratorische Situation von COVID-19-Patient*innen könnte auf die Erhöhung der Darmpermeabilität und eine daraus resultierende bakterielle Translokation aus dem Darm zurückzuführen sein (86). Studienergebnisse zeigten, dass das Lungenmikrobiom von Patient*innen mit ARDS mit Darmbakterien angereichert war, was diese Hypothese bekräftigt (87).

Im Gegenzug scheint es, dass eine SARS-CoV-2-Infektion des Respirationstrakts über die Darm-Lungen-Achse Schäden am GIT auslösen kann (83). Für diese Hypothese spricht, dass eine Influenza-Infektion des Respirationstrakts intestinale Schäden verursachen kann, die nicht auf eine direkte Virusinfektion des Darms zurückzuführen sind, sondern auf die Invasion von aus der Lunge stammenden CCR9-exprimierenden T-Helferzellen (87). Auch bei der Translokation von SARS-CoV-2 aus der Lunge über den hämatogenen oder den lymphatischen Weg in den GIT könnte die erhöhte Darmpermeabilität eine Rolle spielen (86).

1.6.2 Rolle der Darm-Leber-Achse bei COVID-19

Abgesehen von allgemeinen, respiratorischen und gastrointestinalen Symptomen wurden bei COVID-19-Patient*innen Leberschäden mit Veränderungen der Leberenzyme nachgewiesen. Die Ursachen für die COVID-19 assoziierten Leberschäden sind nicht bekannt; es werden mehrere mögliche Pathomechanismen diskutiert (34).

Da Hepatozyten und Cholangiozyten ACE2 exprimieren, könnten Veränderungen der Leberparameter die Folge der viralen Replikation von SARS-CoV-2 in der Leber und in den Gallengängen sein. Die Hypothese der Virusinfektion von Hepatozyten wird durch Wang et al. unterstützt, die SARS-CoV-2-Partikel in Leberbiopsien von COVID-19-Patient*innen nachgewiesen haben (88). Zudem sind auch eine immunvermittelte Leberschädigung durch die systemische Entzündungsreaktion oder eine hypoxische Schädigung als Folge des respiratorischen Versagens oder der Hyperkoagulabilität möglich. Auch sollte eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung durch medikamentöse COVID-19-Therapien berücksichtigt werden (89, 90).

Laut Pan et al. weisen COVID-19-Patient*innen mit GI-Symptomen im Vergleich zu Patient*innen ohne GI-Beteiligung häufiger Leberschädigungen auf (91). Eine Studie von Jin et al. ergab zudem, dass Personen mit vorbestehenden Lebererkrankungen anfälliger für die Entwicklung von GI-Symptomen bei COVID-19 sind (92). Nach diesen Ergebnissen scheint die Darm-Leber-Achse eine entscheidende Rolle für die Entwicklung von GI-Symptomen und hepatischen Manifestationen bei COVID-19 zu spielen (91, 92).

Die Darm-Leber-Achse beschreibt die bidirektionale Kommunikationsroute zwischen dem Darm und seinem Mikrobiom und der Leber. Die wechselseitige Interaktion erfolgt einerseits über die Pfortader, die Darmprodukte zur Leber transportiert, und andererseits

über das hepatobiliäre System, über die in der Leber produzierte Galle zum Darm gelangt (93).

Bei der Translokation vom Darmlumen in den Blutstrom durch die Permeabilitätserhöhung der Darmbarriere erreichen Mikroorganismen und mikrobielle Produkte über die Pfortader auch die Leber, wo sie über die Aktivierung von Immunrezeptoren pro-inflammatorische Kaskaden und Entzündungsprozesse einleiten (93, 94). Auf demselben Weg könnten auch Coronaviren in die Pfortader gelangen. Da Hepatozyten in direktem Kontakt mit dem Pfortaderkreislauf stehen und ACE2 exprimieren, ist eine SARS-CoV-2-Infektion der Hepatozyten möglich. Wenn SARS-CoV-2-Virionen die infizierten Hepatozyten über transzytotische vesikuläre Wege verlassen, könnten sie somit auch in die Galle gelangen (90). Han et al. haben SARS-CoV-2 RNA in der Galle von Infizierten nachgewiesen, was diese Hypothese bekräftigt (95). Über die Galle könnte SARS-CoV-2 auch Cholangiozyten infizieren. Da die Gallenwege eine direkte Verbindung zwischen Leber und Darm darstellen, könnte SARS-CoV-2 über die Galle wieder den Darm erreichen und dort eine zweite Infektionswelle auslösen (90).

1.6.3 Rolle der Darm-Gehirn-Achse bei COVID-19

Wie bereits erwähnt, leiden einige COVID-19-Patient*innen auch an neurologischen Symptomen (z.B. Koordinationsdefizite, kognitive Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen, Anosmie) (33). Die Ursachen für diese neurologischen Störungen sind jedoch nicht ausreichend erforscht. Neben anderen potenziellen Mechanismen existiert die Hypothese, dass Veränderungen des GIT über die Darm-Gehirn-Achse die neurologischen Symptome verursachen können (63).

Der Begriff Darm-Gehirn-Achse beschreibt die bidirektionale Kommunikationsroute, die aufgrund von metabolischen, endokrinen, immunologischen und neuronalen Pfaden zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem ZNS existiert (96). Laut Llorens et al. sind GI-Symptome bei COVID-19-Patient*innen mit dem Auftreten neurologischer Symptome assoziiert. Somit stellen GI-Symptome einen Risikofaktor für die Entwicklung neurologischer Symptome dar. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass Veränderungen im GIT die Entwicklung der ZNS-Symptomatik beeinflussen können, wobei dieser Zusammenhang auf verschiedenen Mechanismen beruhen könnte (97).

Laut einer Metaanalyse von Lewis et al. ist SARS-CoV-2 mittels PCR in Liquorproben von COVID-19-Patient*innen nachweisbar. Daher könnten neurologische Manifestationen die direkte Folge einer Neuroinvasion von SARS-CoV-2 sein (98). Noch unklar ist jedoch auf welchem Weg die Coronaviren Zugang zum ZNS erlangen. Es wird angenommen, dass SARS-CoV-2 über einen neuronalen oder über einen hämatogenen Weg in das ZNS gelangt. Beide Möglichkeiten könnten auf Veränderungen des GIT zurückzuführen sein. Beim neuronalen Weg könnten SARS-CoV-2 nach dem Eindringen in Darmepithelzellen über Bindung an ACE2 in das enterale Nervensystem gelangen und weiter über den Nervus vagus zum Gehirn wandern. Zudem könnte das Virus aufgrund der erhöhten intestinalen Permeabilität die Darmbarriere passieren über den hämatogenen Weg zum Gehirn gelangen (97). Die Blut-Hirn-Schranke sollte jedoch ein Übertreten des Virus in das ZNS verhindern. Der aus der Dysbiose des Darmmikrobioms resultierende Mangel an kurzkettigen Fettsäuren, die für die Synthese der „tight junction“-Proteine Claudin und Occludin benötigt werden, könnten eine Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke verursachen und den Coronaviren somit einen Übertritt aus dem Blut in das ZNS ermöglichen (99).

Laut einer Metaanalyse von Lewis et al. sind jedoch in den Liquorproben der meisten COVID-19-Patient*innen auch beim Auftreten neurologischer Symptome keine Coronaviren nachweisbar. Daher entstehen neurologische Manifestationen möglicherweise indirekt als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion aufgrund der hypoxisch-ischämischen Verletzungen, toxisch-metabolischen Veränderungen oder systemische Entzündungsreaktionen. Auch hierbei könnten Veränderungen im GIT eine entscheidende Rolle spielen (98). Über die Darm-Lungen-Achse könnten Veränderungen im GIT an der Entstehung einer respiratorischen Insuffizienz beteiligt sein und dadurch Hypoxie-bedingte Schäden des ZNS verstärken (86).

Veränderungen des GIT könnten auch metabolische und toxische Veränderungen verursachen. Bei Eintritt von SARS-CoV-2 in die Wirtszellen kommt es zu einer verminderten Expression von ACE2 (100). ACE2 ist in Enterozyten am Einbau und an der korrekten Funktion des Aminosäuretransporters B0AT1 und somit an der enteralen Aufnahme von Aminosäuren beteiligt. Bei einer ACE2-Fehlfunktion oder einem ACE2-Mangel kann B0AT1 folglich nicht in die enterozytäre Zellmembran eingebaut werden oder seine Funktion nicht korrekt ausführen (101). In weiterer Folge kommt es dadurch zu einer Malabsorption von Aminosäuren und weiters zu einem Aminosäuremangel. Da die essenzielle Aminosäure Tryptophan an der Synthese des Neurotransmitters Serotonin

beteiligt ist, kann sich ein Tryptophan-Mangel klinisch in Form neurologischer Fehlfunktionen bemerkbar machen (14). Zudem können durch die geschädigte Darmbarriere nicht nur Coronaviren, sondern auch Darmbakterien, Toxine und Stoffwechselprodukte aus dem Darm in den Blutkreislauf gelangen und über die defekte Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn übertreten (99). Neben ihrer toxischen Wirkung verursachen translozierte Darmmikroben und ihre Metabolite eine starke Aktivierung des Immunsystems, was zur Entwicklung des sogenannten „Zytokin Sturms“ und somit auch zu neurologischen Schädigungen beitragen kann (62).

1.7 Zusammenfassung der theoretischen Grundlagen

Die durch SARS-CoV-2 verursachte Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) manifestiert sich meist in Form von allgemeinen und respiratorischen Symptomen. Im Rahmen zahlreicher Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass auch gastrointestinale Symptome bei COVID-19-Patient*innen häufig auftreten (32). Die Pathogenese, die den gastrointestinalen Symptomen bei SARS-CoV-2-Infektionen zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass neben einer potentiellen Infektion des GIT durch SARS-CoV-2 auch die systemische Entzündungsreaktion und die erhöhte Thromboseneigung eine Rolle in der Pathogenese von GI-Symptomen spielen (50). Dadurch, dass SARS-CoV-2 menschliche Zellen über Bindung an ACE-2 infiziert und Zellen des GIT an ihrer Oberfläche ACE2 exprimieren, wird eine Virusinfektion des GIT ermöglicht (25). In Untersuchungen von Stuhlproben infizierter Personen konnte virale RNA und infektiöse Virionen nachgewiesen werden (52). Zudem zeigten histopathologische Untersuchungen virale Nukleokapsid-Proteine und Viruspartikel im Zytoplasma von Zellen des GIT (53, 54). Der Nachweis von Virusreplikationen in Darmorganoiden im Rahmen von in-vitro-Studien stützt die Annahme, dass GI-Symptome auf eine Infektion des GIT durch SARS-CoV-2 zurückzuführen sind (55-57). Eine SARS-CoV-2-Infektion führt zu einer Dysbiose des Darmmikrobioms, einer erhöhten Darmpermeabilität und einer Entzündung des GIT (44, 70-73), (75, 77, 78). Diese Veränderungen im Bereich des GIT haben zudem möglicherweise Einfluss auf respiratorische, hepatische und neurologische COVID-19-Manifestationen (63, 91). Anschließend zu diesem ersten theoretischen Abschnitt der Arbeit soll im Rahmen der folgenden Kapiteln die Prävalenz und Art von GI-Symptomen und deren

Einfluss auf den Erkrankungsverlauf von COVID-19-Patient*innen anhand einer retrospektiven Kohortenstudie erörtert werden.

2 Methodik

2.1 Studienziele

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen die Prävalenz und die Qualität von GI-Symptomen bei SARS-CoV-2-Infektionen analysiert werden. Darüber hinaus soll ein potenzieller Zusammenhang zwischen dem Geschlecht bzw. Alter der COVID-19-Patient*innen und der Häufigkeit bzw. Qualität von GI-Symptomen untersucht werden. Weiter soll überprüft werden, ob das Vorliegen von GI-Symptomen die stationäre Aufenthaltsdauer, die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung oder die Mortalität von COVID-19-Patient*innen beeinflusst.

2.2 Studiendesign und Teilnehmer*innen

Für die retrospektive Kohortenstudie lag ein positives Ethikvotum mit der Nummer 32-431 ex 19/20 vor.

Für die Studie wurden alle Patient*innen mit der definitiven Diagnose COVID-19 bzw. mit dem Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version (ICD-10) Code U07.1, die im Zeitraum vom 28.02.2020 bis 30.05.2020 im Landeskrankenhaus (LKH) Graz II Standort West oder im LKH Universitätsklinikum Graz stationär aufgenommen worden waren, identifiziert. Insgesamt traf die Suchanfrage auf 476 Fälle (106 aus dem LKH Universitätsklinikum Graz, 370 aus dem LKH Graz II Standort West) zu. Davon wurden 35 Fälle nicht berücksichtigt, da es sich um Duplikate handelte (Patient*innen, die in beiden Krankenhäusern behandelt oder erneut aufgenommen wurden und daher mehr als eine Fallnummer belegten). Weitere 34 Fälle, bei denen eine SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen wurde, wurden ebenfalls exkludiert. Zwei Fälle mussten aufgrund von fehlenden Informationen ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren somit auf den Daten von 405 Patient*innen (91 aus dem LKH Universitätsklinikum Graz und 314 aus dem LKH Graz II Standort West). Abbildung 1 stellt den Verlauf der Patient*innenrekrutierung dar.

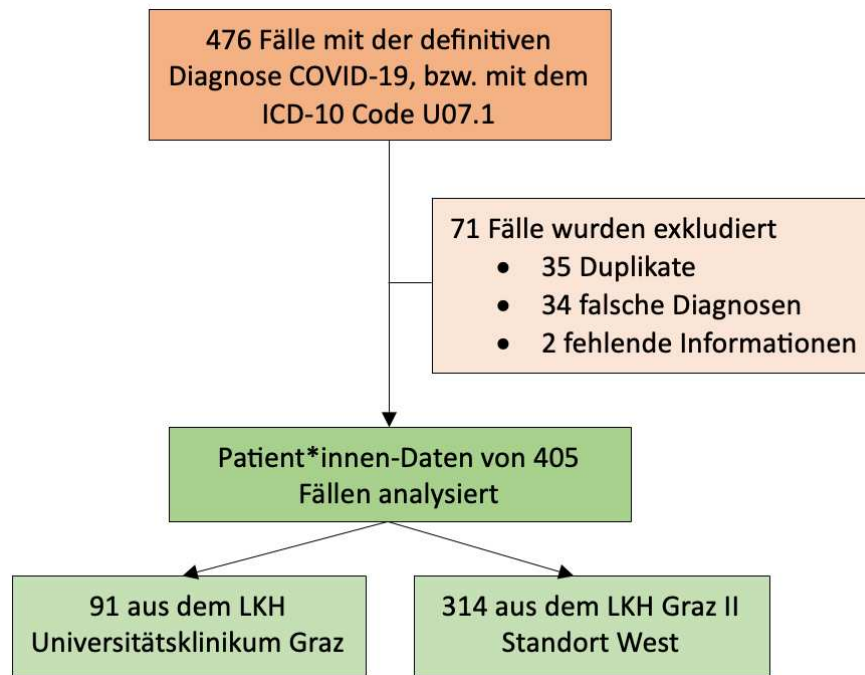


Abbildung 1: Patient*innenkollektiv der vorliegenden Studie

COVID-19 = Coronavirus-disease 2019; ICD-10 = Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Version, LKH = Landeskrankenhaus

Die Daten der Teilnehmer*innen wurden der elektronischen SAP-basierten Patient*innendatenbank der steirischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGES) entnommen und am Institut für medizinische Information, Statistik und Dokumentation mithilfe der Software International Conference on Information Processing in Sensor Networks (IPSN) pseudonymisiert. Die pseudonymisierten Basisdaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Entlassungsart) wurden vom Institut für medizinische Information in Form einer Microsoft Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt. Eine weitere Informationsquelle waren pseudonymisierte Aufnahmeberichte und Entlassungsbriefe.

Auf der Basis dieser Unterlagen wurden die für die vorliegende Studie relevanten Informationen retrospektiv (nach Entlassung oder Tod) extrahiert und in Form einer Microsoft Excel Tabelle erfasst. Recherchen mittels MEDOCS (Krankenhausdokumentationssystem der KAGES) ergänzten fehlende Daten einzelner Patient*innen.

Die erhobenen Daten bildeten die Grundlage für zwei Publikationen (102, 103).

2.3 Datenextraktion und Verarbeitung

Für alle Patient*innen wurden die Basisdaten Geschlecht, Alter in Jahren, sowie die Aufenthaltsdauer in Tagen und die Entlassungsart (normale Entlassung nach Hause oder in ein Pflegeheim, Transfer in andere Krankenanstalt, Tod) erhoben. Zusätzlich wurde erfasst, ob die Patient*innen eine intensivmedizinische Betreuung erhielten. Die kontinuierlichen Parameter Alter und Aufenthaltsdauer wurden in Gruppen eingeteilt:

- Alter: jung (< 65 Jahre), alt (65–80 Jahre) und sehr alt (> 80 Jahre).
- Aufenthaltsdauer: kurz (< 2 Wochen), mittellang (2–4 Wochen) und lang (>4 Wochen).

Für den Parameter „Entlassungsart“ wurden Patient*innen mit einem „Transfer in eine andere Krankenanstalt“ und mit „normaler Entlassung“ zur Gruppe „Überlebende“ zusammengefasst.

Für alle Patient*innen wurde zudem ermittelt, ob GI-Symptome vorlagen und um welche Symptome es sich handelte. Außerdem wurden aus den Patient*innendaten das Vorliegen von Vorerkrankungen des GIT dokumentiert, um zu beurteilen, ob eine andere Ursache als die SARS-CoV-2-Infektion die Beschwerden auslösen könnte. Die erfassten GI-Symptome waren Diarrhoe, Nausea, Emesis, Appetitverlust, Bauchschmerzen und Blut im Stuhl. Für alle Symptome wurden bei der Datenextraktion die Ausprägungen „ja“, „nein“ und „nicht erfasst“ unterschieden. In der statistischen Auswertung wurden die Ausprägungen „nein“ und „nicht erfasst“ zu „nein“ zusammengefasst, da davon auszugehen ist, dass bei einer fehlenden Dokumentation das Symptom nicht vorlag. Die Patient*innen wurden basierend auf dem Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von GI-Symptomen in eine Gruppe von Patient*inne mit GI-Symptomen und eine Gruppe von Patient*innen ohne GI-Symptome unterteilt. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Intensivpflichtigkeit, Aufenthaltsdauer und Entlassungsart verglichen. Die Symptome Diarrhoe, Nausea, Emesis und Bauchschmerzen wurden zusätzlich durch weitere Variablen (z.B. Qualität, Quantität) beschrieben. Diese Auswertung wurde aufgrund zu geringer Stichprobenanzahlen in der statistischen Analyse jedoch nicht berücksichtigt. Bei Patient*innen mit der Diagnose „Blut im Stuhl“, wurde in der statistischen Analyse nicht zwischen okkultem Blut, Hämatochezie und Meläna unterschieden, da eine genauere Beschreibung der Blutung nur selten dokumentiert war.

2.4 Statistische Analyse

Nach der Dokumentation aller relevanten Informationen in einer Microsoft Excel Tabelle erfolgte die statistische Analyse mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 26.

Kategoriale Parameter, wie das Geschlecht oder die Entlassungsart, wurden als Anzahl und Prozente präsentiert. Die kontinuierlichen Parameter Alter und Aufenthaltsdauer wurden als Mediane mit 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) angegeben, da keine Normalverteilung vorlag (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,001$ für beide Parameter).

Zur Überprüfung potenzieller signifikanter Zusammenhänge wurde für kategoriale Parameter der Chi-Quadrat-Test verwendet. Lagen die erforderlichen Voraussetzungen für diesen Test nicht vor, wurde der Exakte Test nach Fisher genutzt. Für kontinuierliche Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Die Überlebensanalyse erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. Mögliche Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Zudem wurden mittels Cox-Regression die Hazard-Ratios für die 28-Tages Mortalität geschätzt. Die Null-Hypothese des Fehlens signifikanter Unterschiede, wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ verworfen.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten des Patient*innenkollektiv

Unter den 405 analysierten Patient*innen befanden sich 191 Männer (47,2 %) und 214 Frauen (52,8%). Die Geschlechterverteilung ist in

Abbildung 2 dargestellt.

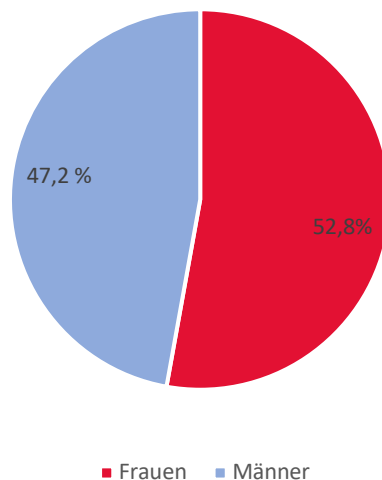


Abbildung 2: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektiv (n=405)

Das mediane Alter des Patient*innenkollektivs lag bei 76 Jahren (95% KI 75;78 Jahre). Die Studienpopulation beinhaltete 88 (21,7 %) unter 65-jährige, 186 (45,9 %) Personen zwischen 65 und 80 Jahren und 131(32,3 %) über 80-jährige (siehe Abbildung 3). Der Großteil der Proband*innen war folglich zwischen 65 und 80 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei den Frauen (79 Jahre, 95% KI 77;81 Jahre) signifikant höher als bei den Männern (74 Jahre, 95% KI 72;76 Jahre, Mann-Whitney-U-Test $p < 0,0001$).

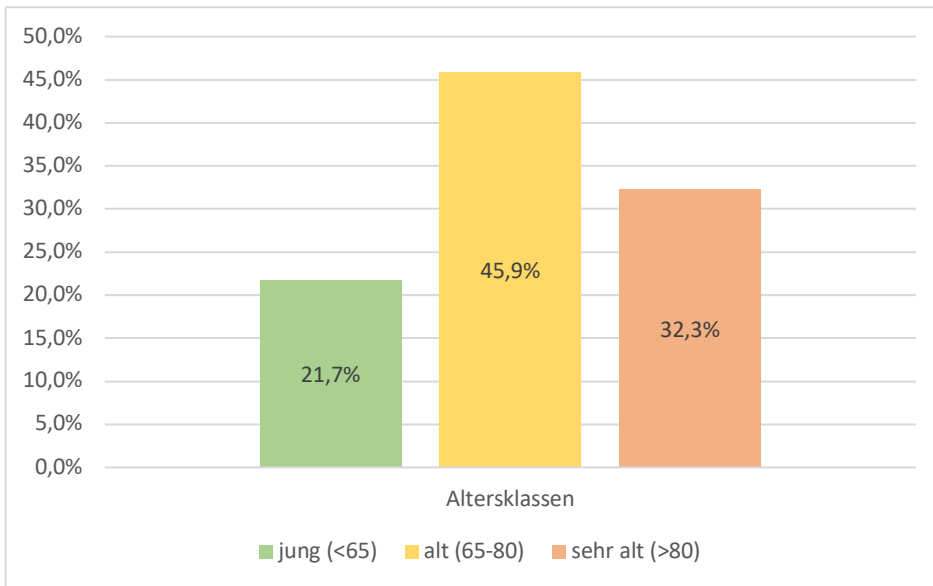


Abbildung 3: Altersklassen in Jahren im Patient*innenkollektiv (n=405)

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 12 Tage (95% KI 12;14 Tage). 230 Patient*innen (56,8 %) hatten eine kurze, 129 (31,9 %) eine mittellange und 46 (11,4 %) eine lange Aufenthaltsdauer (siehe

Abbildung 4). Bei den meisten Patient*innen dauerte die stationäre Behandlung damit weniger als zwei Wochen. Die mediane Aufenthaltsdauer der Männer und Frauen war nicht signifikant verschieden (10 Tage vs. 12 Tage; Mann-Whitney-U-Test p=0,092). Die mediane Aufenthaltsdauer nahm mit dem Alter signifikant zu (Kruskal-Wallis-Test p=0,002). Junge Patient*innen wurden im Median 9 Tage (95% KI 8;12 Tage), alte 12 Tage (95% KI 11;15 Tage) und sehr alte 13 Tage (95% KI 12;16 Tage) stationär behandelt.

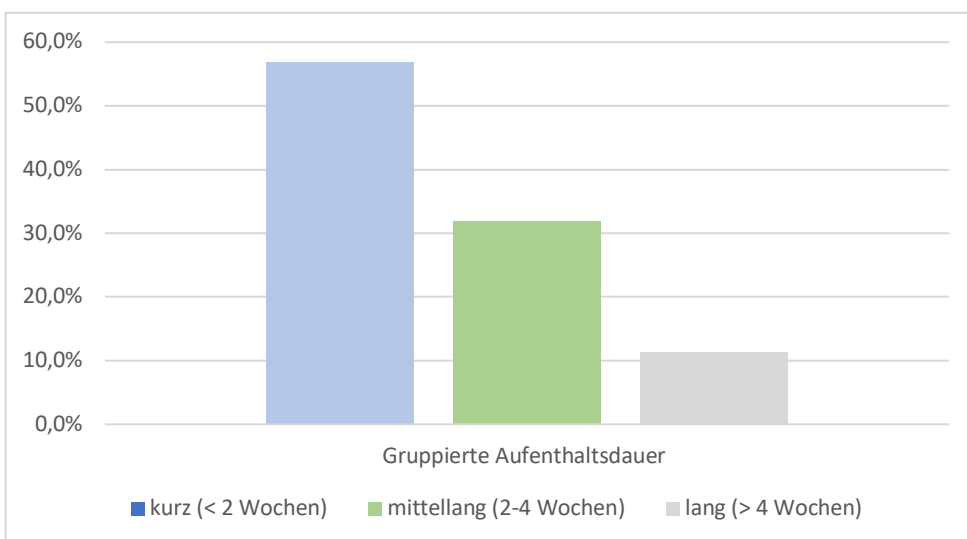


Abbildung 4: Gruppierte Aufenthaltsdauer im Patient*innenkollektiv (n=405)

Einundfünfzig Patient*innen (12,6 %) benötigten im Verlauf des Krankenhausaufenthalts eine intensivmedizinische Behandlung (siehe Abbildung 5). Bei den 51 betroffenen Patient*innen handelte es sich um 32 Männer (62,7 %) und 19 Frauen (37,3 %). Somit erhielten 16,8 % aller männlichen und 8,9 % aller weiblichen Personen eine Behandlung auf der Intensivstation. Männer waren signifikant häufiger intensivpflichtig als Frauen (Chi-Quadrat-Test $p=0,017$). Junge Patient*innen wurden signifikant häufiger auf der Intensivstation behandelt als alte und sehr alte Personen (Chi-Quadrat-Test $p<0,0001$). Die Anteile in den Altersgruppen betragen 20,5 % ($n=18$) für junge Patient*innen, 17,2 % ($n=32$) für alte Patient*innen und 0,8 % ($n=1$) für sehr alte Patient*innen.

Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt wurden, zeigten eine signifikant längere Aufenthaltsdauer als Patient*innen ohne intensivmedizinischer Behandlung (21 Tage, 95% KI 15;28 Tage vs. 11 Tage, 95% KI 11;12 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p<0,0001$).

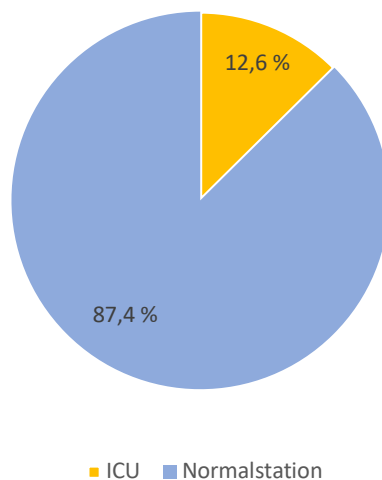


Abbildung 5: Intensivpflichtigkeit im Patient*innenkollektiv ($n=405$)

Die 28-Tages-Mortalität lag bei 24,0 % ($n=97$). Sechs Patient*innen verstarben nach dem 28. Tag des stationären Aufenthalts, weshalb die insgesamt Mortalität bei 25,4 % ($n=103$) lag. Für eine bessere Übersichtlichkeit wird im Folgenden die 28-Tages-Mortalität herangezogen. In Abbildung 6 ist das Outcome im Patient*innenkollektiv graphisch dargestellt.

Unter den 97 Verstorbenen befanden sich 52 Männer und 45 Frauen. Der Anteil der Verstorbenen war bei Patienten und Patientinnen vergleichbar (27,2 % vs. 21,0 %; HR 0,694; 95% KI 0,465-1,035; $p=0,073$; Log-rank Test $p=0,068$).

Das mediane Alter der Verstorbenen lag signifikant höher als das der Überlebenden (81 Jahre, 95% KI 80;85 Jahre vs. 74 Jahre, 95% KI 72;76 Jahre; HR 1,054; 95% KI 1,033-1,075; $p<0,001$). 1,1 % ($n=1$) der jungen, 25,3 % ($n=47$) der alten und 37,4 % ($n=49$) der sehr alten Patient*innen verstarben. Sehr alte und alte Patient*innen wiesen somit eine signifikant höhere Mortalität auf als junge Patient*innen (Log-rank Test $p<0,001$).

Bei den Überlebenden war die mediane Aufenthaltsdauer signifikant länger als bei den Verstorbenen (14 Tage, 95% KI 13;16 Tage vs. 9 Tage, 95% KI 8;10 Tage; Mann-Whitney-U-Test $p<0,001$). 34,8 % ($n=80$) der Patient*innen mit kurzer, 13,2 % ($n=17$) jener mit mittellanger und 0,0 % ($n=0$) der Personen mit langer Aufenthaltsdauer verstarben. Eine längere Aufenthaltsdauer ging somit mit einer signifikant geringeren Mortalität einher (Log-rank Test $p<0,001$).

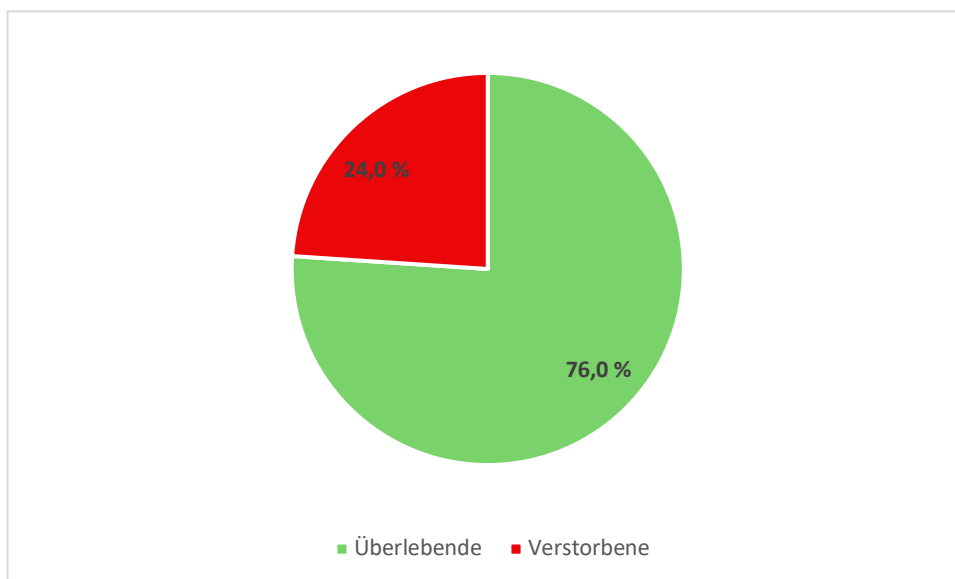


Abbildung 6: 28-Tages Mortalität im Patient*innenkollektiv ($n=405$)

3.2 Häufigkeit und Art von GI-Symptomen

Achtzig der 405 Studienteilnehmer*innen (19,8 %) wiesen mindestens ein GI-Symptom auf (siehe Abbildung 7).

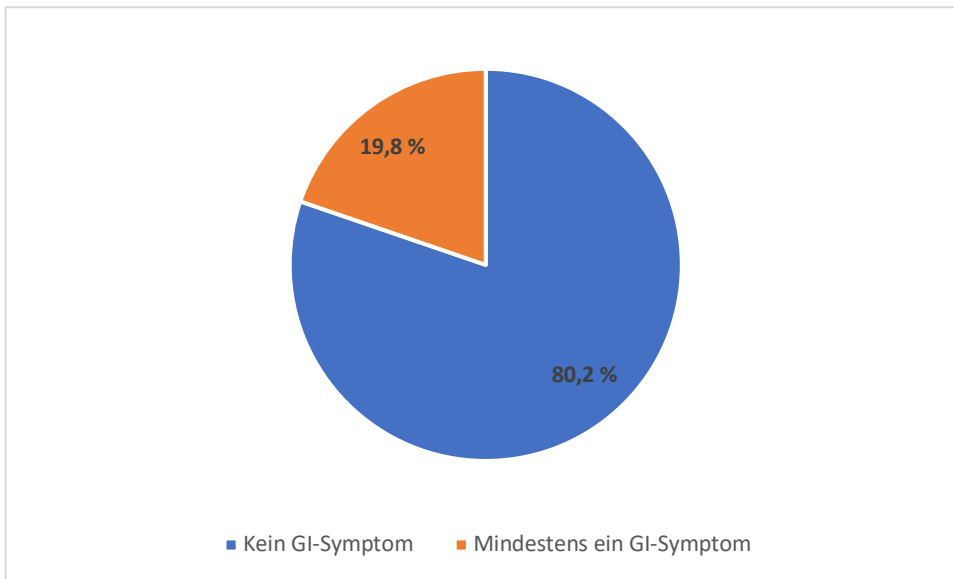


Abbildung 7: Verteilung von Patient*innen mit (orange) und ohne (blau) gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)

Bei 62 der 80 Patient*innen mit GI-Symptome (77,5 %) bestanden die Symptome bereits vor der stationären Aufnahme und somit vor der Einleitung etwaiger Therapien. Bei 16 der Patient*innen (20,0 %) waren Vorerkrankungen des GIT dokumentiert, die als mögliche alternative Ursachen für die Beschwerden berücksichtigt werden müssen. Nur wenige Patient*innen wiesen mehr als ein GI-Symptom auf: 20 Patient*innen (25 %) zeigten zwei, fünf Patient*innen (6,3 %) drei und zwei Patient*innen (2,5 %) vier Symptome. Die übrigen 53 Patient*innen (66,2 %) wiesen lediglich ein GI-Symptom auf.

Das Symptom Diarrhoe wurde mit einer Häufigkeit von 9,9 % (n=40) am häufigsten beschrieben, gefolgt von Übelkeit oder Erbrechen (6,2 %, n=25). 4,4 % (n=18) der Patient*innen klagten über Appetitverlust und 3,2 % (n=13) hatten Bauchschmerzen. Zudem wurden die Symptome Obstipation (2,2 %, n=9) und Blut im Stuhl (1,5 %, n=6) angegeben (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Anteil an der Gesamtpopulation (%)	Anzahl der Personen (n)
Mindestens eines der Symptome	19,8 %	80
Diarrhoe	9,9 %	40
Übelkeit oder Erbrechen	6,2 %	25
Anorexie	4,4 %	18
Bauchschmerzen	3,2 %	13
Obstipation	2,2 %	9
Blut im Stuhl	1,5 %	6

3.3 Basisdaten – Patient*innen mit versus ohne GI-Symptome

Unter den 80 Patient*innen mit GI-Symptomen befanden sich 33 Männer (41,3 %) und 47 Frauen (58,7 %). Somit wiesen 17,3 % aller Männer und 22,0 % aller Frauen GI-Symptome auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von GI-Symptomen bei Männern und Frauen (Chi-Quadrat-Test $p=0,237$).

Das mediane Alter betrug unter den Patient*innen mit GI-Symptomen 76 Jahre (95% KI 74;79 Jahre) und unter den Patient*innen ohne GI-Symptome 77 Jahre (95% KI 76;79 Jahre), womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand (Mann-Whitney-U-Test $p=0,357$). 23,9 % (n=21) der jungen, 19,9 % (n=37) der alten und 16,8 % (n=22) der sehr alten Patient*innen wiesen mindestens ein GI-Symptom auf. Auch diese Anteile waren nicht signifikant verschieden (Chi-Quadrat-Test: $p=0,435$).

Auch die mediane Aufenthaltsdauer war mit 13 Tagen (95% KI 12;16 Tage) bei Patient*innen mit GI-Symptomen und mit 12 Tagen (95% KI 11;14 Tagen bei Patient*innen ohne GI-Symptome vergleichbar (Mann-Whitney-U-Test $p=0,061$). Bei den Patient*innen mit einer kurzen Aufenthaltsdauer wiesen 17,8 % mindestens ein GI-Symptom auf. Bei den Patient*innen mit einem mittellangen Krankenhausaufenthalt betrug der Anteil 21,7 % und bei den Patient*innen mit langer Aufenthaltsdauer 23,9 %. GI-Symptome traten somit in den Aufenthaltsdauer-Gruppen vergleichbar häufig auf (Chi-Quadrat-Test $p=0,509$).

17,5 % (n=14) der Patient*innen mit GI-Symptomen benötigten eine intensivmedizinische Versorgung, wohingegen nur 11,4 % (n=37) der Personen ohne GI-Symptome auf der

Intensivstation behandelt wurden. Dieser Unterschied verfehlte jedoch ebenfalls die statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test $p=0,140$).

Die 28-Tages-Mortalität war bei Patient*innen mit GI-Symptomen signifikant geringer als bei Patient*innen ohne GI-Symptome (HR 0,155; 95% KI 0,057-0,421; $p<0,001$; Log-rank Test $p<0,001$). Unter den Patient*innen mit GI-Symptomen betrug die 28-Tages-Mortalität 5,0 % ($n=4$) und unter den Patient*innen ohne GI-Symptome 28,6 % ($n=93$) (siehe Abbildung 8). 24,7 % ($n=76$) der Überlebenden und 4,1 % ($n=4$) der Verstorbenen wiesen GI-Symptome auf. Wie mittels eines Cox-Regressionsmodells gezeigt werden konnte, stellten GI-Symptome auch unabhängig vom Alter der Patient*innen einen signifikanten Einflussfaktor für das Überleben dar (HR 0,158; 95% KI 0,058-0,430; $p<0,001$).

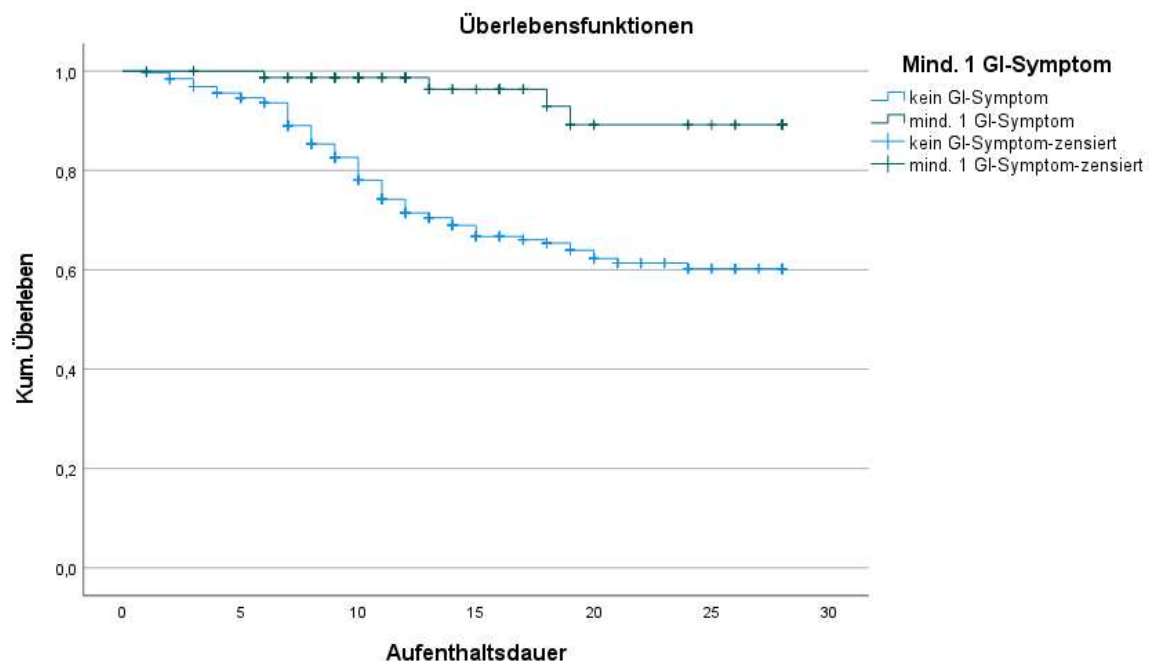


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv ($n=405$)

Tabelle 2 fasst die Unterschiede zwischen der Personen mit und ohne GI-Symptomen in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 2: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne gastrointestinale (GI) Symptome im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit GI- Symptomen (n=80)	Patient*innen ohne GI- Symptome (n=325)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	33 (41,3 %)	158 (48,6 %)	0,237
Frauen	214 (52,8 %)	47 (58,7 %)	167 (51,4 %)	
Alter (Jahre)	76 (75;78)	76 (74;79)	77 (76;79)	0,357
Median (95-%-KI)				
Aufenthaltsdauer (Tage)	12 (12;14)	13 (12;16)	12 (11;14)	0,061
Median (95 %-KI)				
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	14 (17,5 %)	37 (11,4 %)	0,140
28-Tages-Mortalität	97 (24,0 %)	4 (5,0 %)	93 (28,6 %)	<0,001
(der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)				

3.3.1 Diarrhoe

Vierzig der 405 analysierten Patient*innen (9,9 %) hatten vor oder während des stationären Aufenthalts Diarrhoe. Bei sieben dieser 40 Personen war das Symptom möglicherweise auf eine andere Ursache als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Unter den 40 Patient*innen mit Diarrhoe befanden sich 19 Männer (47,5 %) und 21 Frauen (52,5 %). Der Anteil der Männer und Frauen mit Diarrhoe war somit vergleichbar (9,9 % vs. 9,8 %, Chi-Quadrat-Test $p=0,964$).

Patient*innen mit Diarrhoe wiesen im Vergleich zu Patient*innen ohne Diarrhoe ein signifikant niedrigeres medianes Alter auf (75 Jahre, 95% KI 64;77 Jahre vs. 77 Jahre, 95% KI 76;79 Jahre, Mann-Whitney-U-Test: $p=0,025$). In den drei Altersgruppen zeigten 15,9 % (n=14) aller jungen, 10,8 % (n=20) aller alten und 4,6 % (n=6) aller sehr alten Patient*innen eine Diarrhoe (Chi-Quadrat-Test: $p=0,019$).

Die mediane Dauer der stationären Behandlung war bei Patient*innen mit und ohne Diarrhoe nicht signifikant verschieden (13 Tage, 95% KI 9;18 Tage vs. 12 Tage 95% KI 11;14 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p=0,394$). In den drei Aufenthaltsdauergruppen zeigten 9,1 % (n=21)

der Patient*innen mit kurzer, 10,1 % (n=13) der Patient*innen mit langer und 13,0 % (n=6) der Patient*innen mit sehr langer Aufenthaltsdauer eine Diarrhoe (Chi-Quadrat-Test: $p=0,716$).

Patient*innen mit Diarrhoe waren signifikant häufiger intensivpflichtig als Patient*innen ohne Diarrhoe (22,5 % (n=9) vs. 11,5 % (n=42), Chi-Quadrat-Test $p=0,047$). In einem Cox-Regressionsmodell konnte jedoch unabhängig vom Alter der Patient*innen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Diarrhoe und der Intensivpflichtigkeit nachgewiesen werden (HR 1,237; 95% KI 0,599-2,555; $p=0,566$).

Die 28-Tages-Mortalität bei den Patient*innen mit Diarrhoe war signifikant geringer als bei Patient*innen ohne Diarrhoe (2,5 % (n=1) vs. 26,3 % (n=96), HR 0,089; 95% KI 0,012-0,636; $p=0,016$; Log-rank Test $p=0,002$) (siehe Abbildung 9). Der Anteil der Patient*innen mit Diarrhoe betrug bei den Überlebenden 12,7 % (n=39) und bei den Verstorbenen 1,0 % (n=1). Patient*innen mit Diarrhoe wiesen auch unabhängig vom Alter eine signifikant geringere Mortalität auf (HR 0,114; 95% KI 0,016-0,818; $p=0,031$).

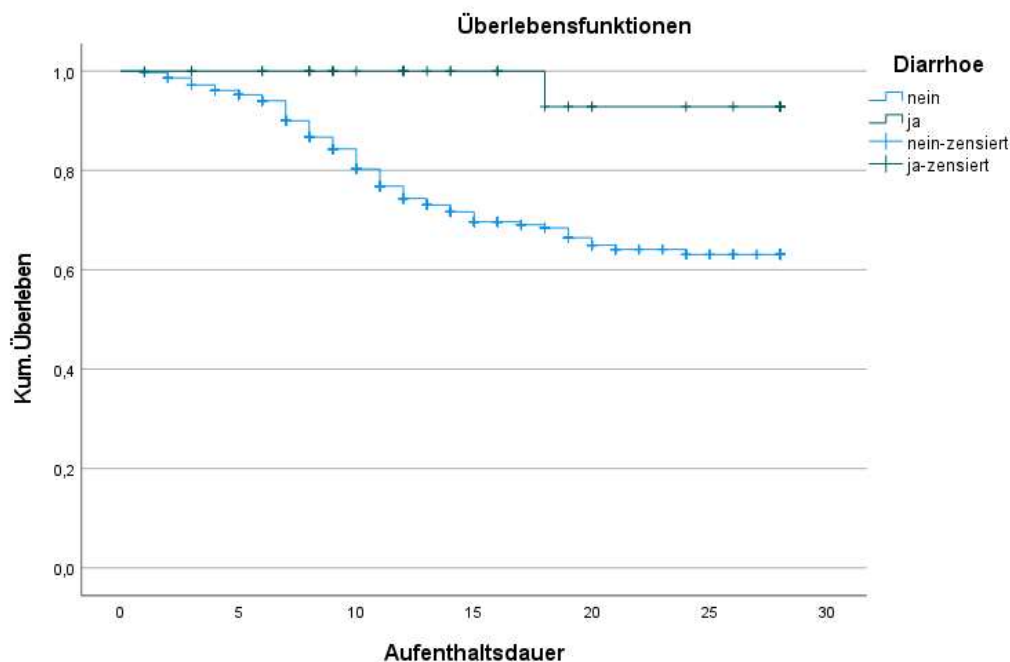


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Diarrhoe im Patient*innenkollektiv (n=405)

Tabelle 3 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Diarrhoe in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 3: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Diarrhoe im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Diarrhoe (n=40)	Patient*innen ohne Diarrhoe (n=365)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	19 (47,5 %)	172 (47,1 %)	0,964
Frauen	214 (52,8 %)	21 (52,5 %)	193 (52,9 %)	
Alter (Jahre)	76 (75–78)	75 (64;77)	77 (76;79)	0,025
Median (95-%-KI)				
Aufenthaltsdauer (Tage)	12 (12–14)	13 (9;18)	12 (11;14)	0,394
Median (95 %-KI)				
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	9 (22,5 %)	42 (11,5 %)	0,047
28-Tages-Mortalität	97 (24,0 %)	1 (2,5 %)	96 (26,3 %)	0,016
(der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)				

3.3.2 Übelkeit oder Erbrechen

25 der 405 Studienteilnehmer*innen (6,2 %) litten unter Übelkeit oder Erbrechen. 19 Personen gaben Übelkeit und elf Personen Erbrechen an. 20 Betroffene zeigten eines der beiden Symptome, fünf Personen beide. Bei drei der 25 Betroffenen waren die Beschwerden möglicherweise auf eine andere Ursache als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Unter den 25 Patient*innen befanden sich acht Männer (32,0 %) und 17 Frauen (68,0 %). Der Anteil der Männer und Frauen mit Übelkeit oder Erbrechen war somit nicht signifikant verschieden (4,2 % vs. 7,9 %, Chi-Quadrat-Test $p=0,117$).

Das mediane Alter der Patient*innen mit bzw. ohne Übelkeit oder Erbrechen war vergleichbar (76 Jahre, 95% KI 71;86 Jahre vs. 76 Jahre, 95% KI 75;78 Jahre), Mann-Whitney-U-Test $p=0,863$). In den drei Altersgruppen gaben 8,0 % aller jungen, 4,8 % aller alten und 6,9 % aller sehr alten Patient*innen Übelkeit oder Erbrechen an (Chi-Quadrat-Test $p=0,559$).

Auch die mediane Aufenthaltsdauer wies bei Patient*innen mit und ohne Übelkeit keinen signifikanten Unterschied auf (12 Tage, 95% KI 9;17 Tage vs. 12 Tage, 95% KI 11;14 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p=0,706$). In den Aufenthaltsdauergruppen gaben 6,1 % (n=14) der Patient*innen mit kurzer, 6,2 % (n=8) der Patient*innen mit mittlerer und 6,5 % (n=3) der

Patient*innen mit langer Aufenthaltsdauer diese Beschwerden an (Exakter Test nach Fisher $p > 0.999$).

Patient*innen mit ($n=3$, 12,0 %) und ohne ($n=48$, 12,6 %) Übelkeit oder Erbrechen benötigten vergleichbar häufig eine intensivmedizinische Therapie (Exakter Test nach Fisher $p > 0.999$).

Die 28-Tages-Mortalität bei Patient*innen mit Übelkeit oder Erbrechen lag deutlich niedriger als bei Patient*innen ohne diese Symptome (8,0 % ($n=2$) vs. 25,0 % ($n=95$)). Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (HR 0,310; 95% KI 0,076-1,257; $p=0,101$; Lo-rank Test $p=0,079$) (siehe Abbildung 10). Insgesamt gaben 7,5 % ($n=23$) aller Überlebenden und 2,1 % ($n=2$) der Verstorbenen Übelkeit oder Erbrechen an.

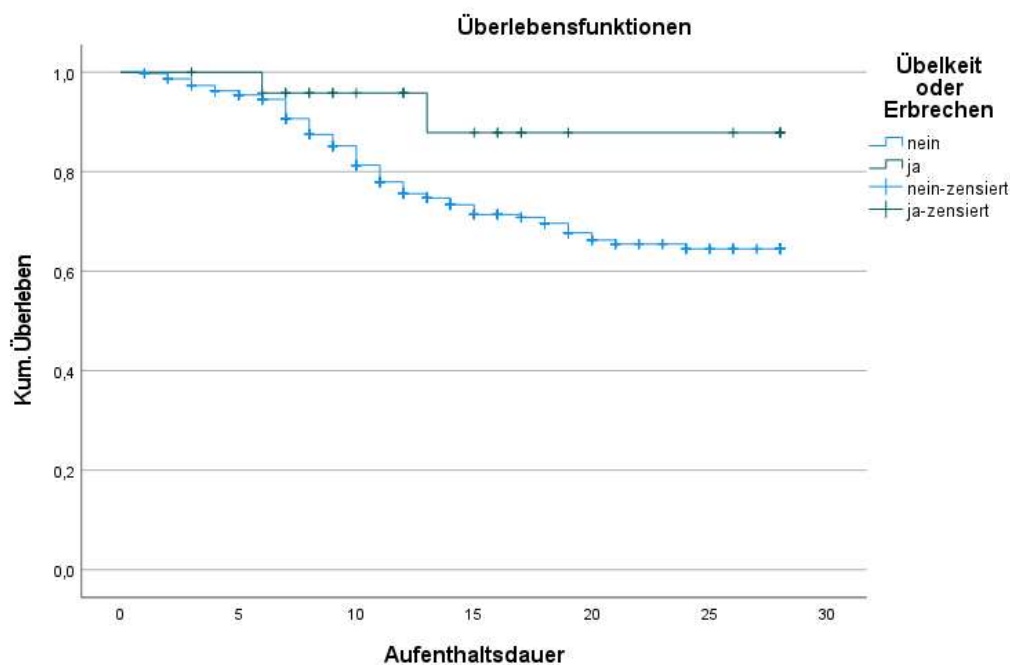


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Übelkeit oder Erbrechen im Patient*innenkollektiv ($n=405$)

Tabelle 4 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Übelkeit oder Erbrechen in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 4: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Übelkeit oder Erbrechen im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Übelkeit oder Erbrechen (n=25)	Patient*innen ohne Übelkeit oder Erbrechen (n=380)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	8 (32,0 %)	183 (48,2 %)	0,117
Frauen	214 (52,8 %)	17 (68,0 %)	197 (51,8 %)	
Alter (Jahre) Median (95-%-KI)	76 (75–78)	76 (71;86)	76 (75;78)	0,863
Aufenthaltsdauer (Tage) Median (95 %-KI)	12 (12–14)	12 (9;17)	12 (11;14)	0,706
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	3 (12,0 %)	48 (12,6 %)	1,000
28-Tages-Mortalität (der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)	97 (24,0 %)	2 (8,0 %)	95 (25,0 %)	0,101

3.3.3 Appetitverlust

Von den 405 in der vorliegenden Studie analysierten Patient*innen gaben 18 Personen (4,4 %) an unter Appetitverlust zu leiden. Bei drei der 18 Personen waren diese Beschwerden möglicherweise auf eine andere Ursache als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Unter den 18 Patient*innen befanden sich zwölf Männer (66,7 %) und sechs Frauen (33,3 %). Der Anteil der von Appetitlosigkeit Betroffenen war bei den Männern und Frauen nicht signifikant verschieden (6,3 % vs. 2,8 %, Chi Quadrat Test $p=0,090$).

Das mediane Alter war bei Patient*innen mit und ohne Anorexie vergleichbar (76 Jahre, 95% KI 67;79 Jahre vs. 76 Jahre, 95% KI 75;78 Jahre, Mann-Whitney-U-Test $p=0,449$). In den drei Altersgruppen litten 3,4 % aller jungen, 6,5 % aller alten und 2,3 % aller sehr alten Studienteilnehmer*innen unter Anorexie (Exakter Test nach Fisher $p=0,195$).

Auch die mediane Aufenthaltsdauer war bei Patient*innen mit und ohne Anorexie nicht signifikant verschieden (11 Tage, 95% KI 8;16 Tage vs. 12 Tage, 95% KI 12;14 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p=0,676$). 5,2 % (n=12) der Patient*innen mit kurzer, 3,1 % (n=4) der Patient*innen mit mittellanger und 4,3 % (n=2) der Patient*innen mit langer

Aufenthaltsdauer gaben an unter Appetitverlust zu leiden (Exakter Test nach Fisher $p=0,643$).

Patient*innen mit und ohne Anorexie wurden vergleichbar häufig auf der Intensivstation behandelt (11,1 % (n=2) vs. 12,7 % (n=49), Exakter Test nach Fisher $p=1,000$).

Die 28-Tages-Mortalität der Patient*innen mit Appetitverlust lag bei 5,6% (n=1) und bei Personen ohne Appetitverlust bei 24,8% (n=96). Die Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich der 28-Tages-Mortalität erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (HR 0,243; 95% KI 0,034-1,744; $p=0,159$, Log-rank Test $p=0,122$) (siehe Abbildung 11). Insgesamt gaben 5,5 % (n=17) der Überlebenden und 1,0 % (n=1) der Verstorbenen Appetitlosigkeit an.

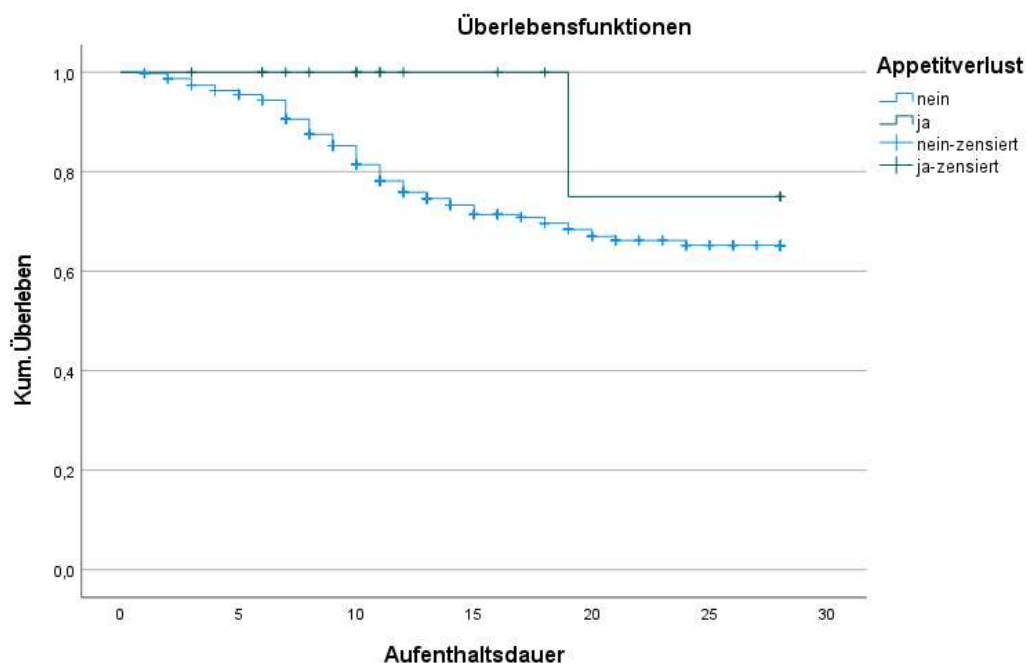


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Appetitverlust im Patient*innenkollektiv (n=405)

Tabelle 5 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Appetitverlust in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 5: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Appetitverlust im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Appetitverlust (n=18)	Patient*innen ohne Appetitverlust (n=387)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	12 (66,7 %)	179 (46,2 %)	0,090
Frauen	214 (52,8 %)	6 (33,3 %)	208 (53,8 %)	
Alter (Jahre) Median (95%-KI)	76 (75–78)	76 (67;79)	76 (75;78)	0,449
Aufenthaltsdauer (Tage) Median (95 %-KI)	12 (12–14)	11 (8;16)	12 (12;14)	0,676
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	2 (11,1 %)	49 (12,7 %)	1,000
28-Tages-Mortalität (der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)	97 (24,0 %)	1 (5,6 %)	96 (24,8 %)	0,159

3.3.4 Bauchschmerzen

Insgesamt litten 13 der 405 analysierten Patient*innen (3,2 %) vor oder während des stationären Aufenthalts an Bauchschmerzen. Bei vier der 13 Patient*innen waren diese Beschwerden möglicherweise auf eine andere Ursache als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Bei den 13 Patient*innen handelte es sich um zehn Männer (76,9 %) und drei Frauen (23,1 %). Männliche Personen waren signifikant häufiger von Bauchschmerzen betroffen als Frauen (5,2 % vs. 1,4 %, Exakter Test nach Fisher $p=0,045$).

Das mediane Alter der Patient*innen mit Bauchschmerzen lag im Vergleich zum Alter der Patient*innen ohne Bauchschmerzen signifikant niedriger (73 Jahre, 95% KI 50;77 Jahre vs. 77 Jahre, 95% KI 75;78 Jahre, Mann-Whitney-U-Test $p=0,029$). In den Altersgruppen gaben junge Patient*innen (5,7 %, $n=5$) signifikant häufiger Bauchschmerzen an als alte (4,3 %, $n=8$) bzw. sehr alte Patient*innen (0,0 %, $n=0$; Exakter Test nach Fisher $p=0,012$).

Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer zeigte bei Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen keinen signifikanten Unterschied (10 Tage, 95% KI 9;26 Tage vs. 12 Tage, 95% KI 12;14 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p=0,835$). In den Aufenthaltsdauergruppen

waren die Anteil der Patient*innen mit Bauchschmerzen vergleichbar (kurz: 3,5 % (n=8), mittellang: 2,3 % (n=3), lang: 4,3 % (n=2), Exakter Test nach Fisher p=0,709).

Unter den Personen mit Bauschmerzen bestand eine Intensivpflichtigkeit von 30,8% (n=4) und unter jenen ohne die Beschwerden von 12,0% (n=47). Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht die statistische Signifikanz (Exakter Test nach Fisher p=0,067).

Die 28-Tages-Mortalität bei Patient*innen mit Bauchschmerzen betrug 0,0% (n=0), und die der Patient*innen ohne Bauchschmerzen 24,7% (n=97). Auch dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (HR 0,047; 95% KI 0,000-7,134; p=0,233; Log-rank Test p=0,069) (siehe Abbildung 12). Insgesamt gaben 4,2 % (n=13) aller Überlebenden und 0,0 % (n=0) der Verstorbenen das Symptom Bauchschmerzen an.

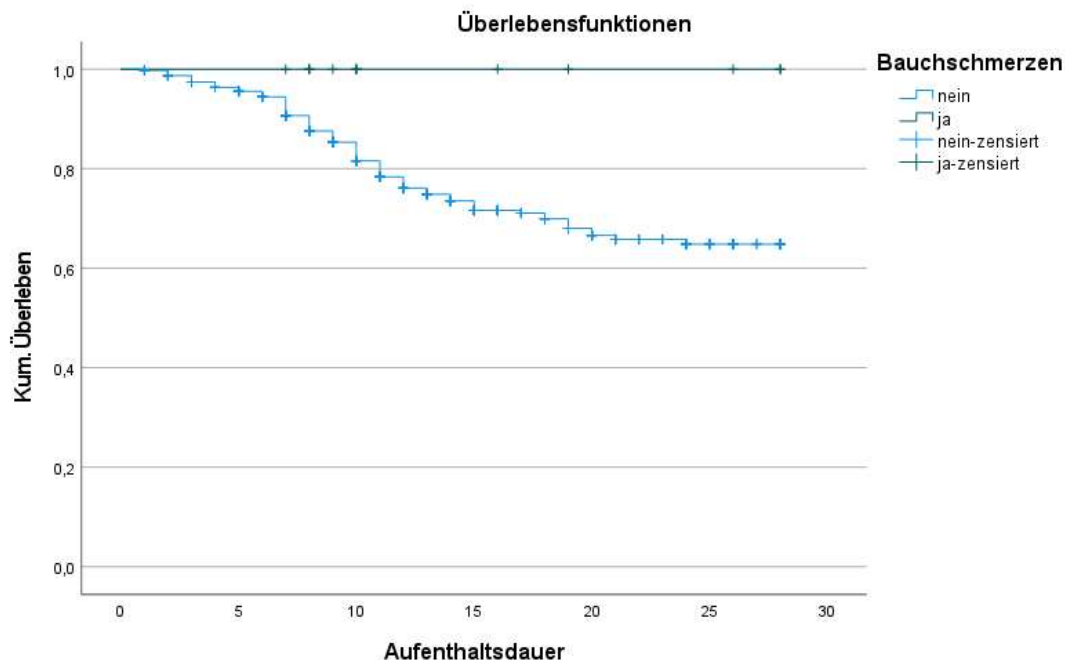


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen im Patient*innenkollektiv (n=405)

Tabelle 6 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 6: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Bauchschmerzen im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Bauchschmerzen (n=13)	Patient*innen ohne Bauchschmerzen (n=392)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	10 (76,9 %)	181 (46,2 %)	0,045
Frauen	214 (52,8 %)	3 (23,1 %)	211 (53,8 %)	
Alter (Jahre) Median (95-%-KI)	76 (75–78)	73 (50;77)	77 (75;78)	0,029
Aufenthaltsdauer (Tage) Median (95 %-KI)	12 (12–14)	10 (9;26)	12 (12;14)	0,835
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	4 (30,8 %)	47 (12,0 %)	0,067
Mortalität (der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)	97 (24,0 %)	0 (0,0 %)	97 (24,7 %)	0,233

3.3.5 Obstipation

Bei neun der 405 Patient*innen (2,2 %) traten im Zuge der COVID-19-Erkrankung Obstipationen auf. Möglicherweise waren aber bei drei der neun Betroffenen die Beschwerden auf andere Ursachen als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Unter den neun Patient*innen mit Obstipation befanden sich vier Männer (44,4 %) und fünf Frauen (55,6 %). Die Häufigkeit des Auftretens einer Obstipation war bei Männern und Frauen vergleichbar (2,1 % vs. 2,3 %, Exakter Test nach Fisher p=1,000).

Das mediane Alter der Patient*innen mit und ohne Obstipation zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (79 Jahre, 95% KI 77;90 Jahre vs. 76 Jahre, 95% KI 75;78 Jahre, Mann-Whitney-U-Test p=0,148). Auch in den Altersgruppen war der Anteil der Patient*innen mit einer Obstipation vergleichbar (jung: 0,0 % (n=0), alt: 2,7 % (n=5), sehr alt; 3,1 % (n=4), Exakter Test nach Fisher p=0,285).

Die mediane Aufenthaltsdauer der Patient*innen mit Obstipation betrug 18 Tage (95KI 16;38). Personen ohne Obstipation hatten einen medianen Krankenhausaufenthalt von 12 Tagen (95KI 12;14, Mann-Whitney-U-Test p=0,052). 0,9% (n=2) der Personen mit

kurzer, 3,9% (n=5) der Personen mit mittellanger und 4,3% (n=2) der Personen mit langer Aufenthaltsdauer wiesen das Symptom Obstipation auf (Exakter Test nach Fisher $p=0,065$).

Der Anteil der Patient*innen, die im Laufe des Krankenhausaufenthalts eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, war bei Patient*innen mit und ohne Obstipation vergleichbar (11,1 % (n=1) vs. 12,6 % (n=50), Exakter Test nach Fisher $p>0.999$).

Unter den Patient*innen mit Obstipation betrug die 28-Tages-Mortalität 11,1 % (n=1) und unter den Personen ohne die Beschwerden 24,2 % (n=96), wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte (HR 0,340; 95% KI 0,047-2,439; $p=0,283$; Log-rank Test $p=0,255$) (siehe Abbildung 13). Insgesamt gaben 2,6 % (n=8) der Überlebenden und 1 % (n=1) der Verstorbenen eine Obstipation an.

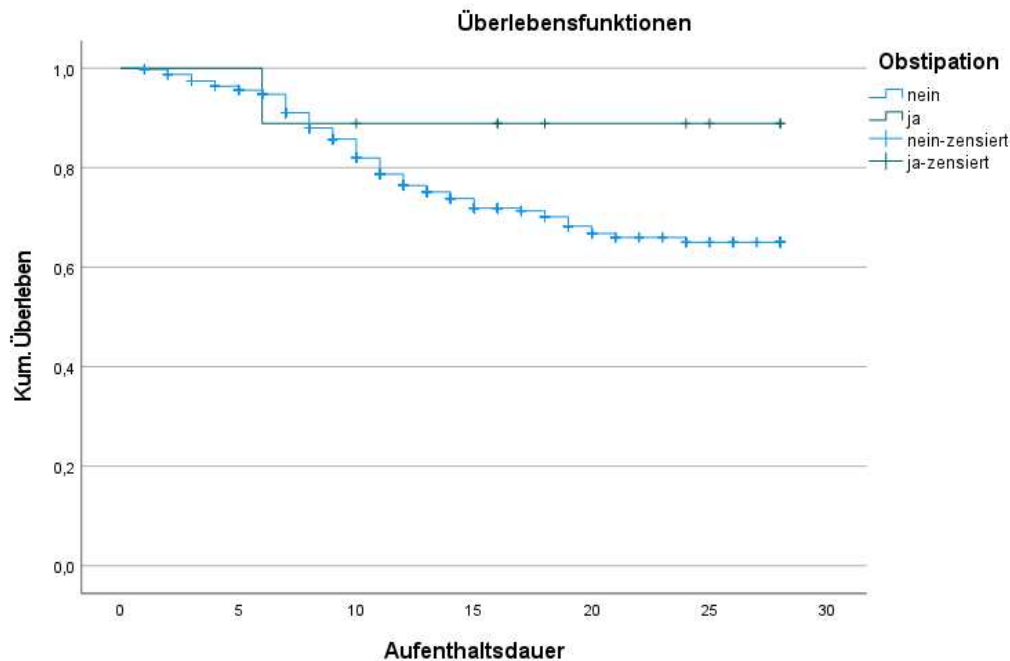


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Obstipation im Patient*innenkollektiv (n=405)

Tabelle 7 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Obstipation in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 7: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Obstipation im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Obstipation (n=9)	Patient*innen ohne Obstipation (n=396)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	4 (44,4 %)	187 (47,2 %)	1,000
Frauen	214 (52,8 %)	5 (55,6 %)	209 (52,8 %)	
Alter (Jahre)	76 (75–78)	79 (77;90)	76 (75;78)	0,148
Median (95-%-KI)				
Aufenthaltsdauer (Tage)	12 (12–14)	18 (16;38)	12 (12;14)	0,052
Median (95 %-KI)				
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	1 (11,1 %)	50 (12,6 %)	1,000
28-Tages-Mortalität (der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)	97 (24,0 %)	1 (11,1 %)	96 (24,2 %)	0,283

3.3.6 Blut im Stuhl

Sechs von 405 Studienteilnehmer*innen (1,5 %) gaben Blut im Stuhl an. Eine Person hatte Meläna, 2 Personen okkultes Blut und bei 3 der 6 Personen lag keine nähere Beschreibung vor. Bei zwei der sechs Patient*innen war das Blut im Stuhl möglicherweise auf eine andere Ursache als auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen.

Alle von Blut im Stuhl Betroffenen waren Frauen. Frauen wiesen somit signifikant häufiger Blut im Stuhl auf als Männer (2,8 % vs. 0,0 %, Exakter Test nach Fisher $p=0,032$).

Das mediane Alter der Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl war nicht signifikant verschieden (84 Jahre, 95% KI 77;92 Jahre vs. 76 Jahre, 95% KI 75;78 Jahre, Mann-Whitney-U-Test $p=0,183$). In den Altersgruppen zeigten 1,1 % (n=1) aller jungen, 1,1 % (n=2) aller alten und 2,3 % (n=3) aller sehr alten Patient*innen Blut im Stuhl (Exakter Test nach Fisher $p=0,677$).

Die mediane Aufenthaltsdauer der Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (23 Tage, 95% KI 13;28 Tage vs. 12 Tage, 95% KI 12;14 Tage, Mann-Whitney-U-Test $p=0,086$). Der Anteil der Patient*innen mit Blut im Stuhl betrug bei kurzer Aufenthaltsdauer 0,9 % (n=2), bei mittellanger Aufenthaltsdauer 2,3 % (n=3) und bei langer Aufenthaltsdauer 2,2 % (n=1) (Exakter Test nach Fisher $p=0,368$).

Der Anteil der Patient*innen, die im Verlauf des stationären Aufenthalts intensivpflichtig wurden, war bei Personen mit und ohne Blut im Stuhl vergleichbar (16,7 % (n=1) vs. 12,5 % (n=50), Exakter Test nach Fisher p=0,556).

Die Betroffenen wiesen eine 28-Tages-Mortalität von 0,0 % (n=0) und die nicht Betroffenen von 24,3 % (n=97) auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR 0,048; 95% KI 0,000-25,065; p=0,342; Log-rank Test p=0,148) (siehe Abbildung 14). Insgesamt haben 1,9 % (n=6) der Überlebenden und 0,0 % (n=0) der Verstorbenen Blut im Stuhl angegeben.

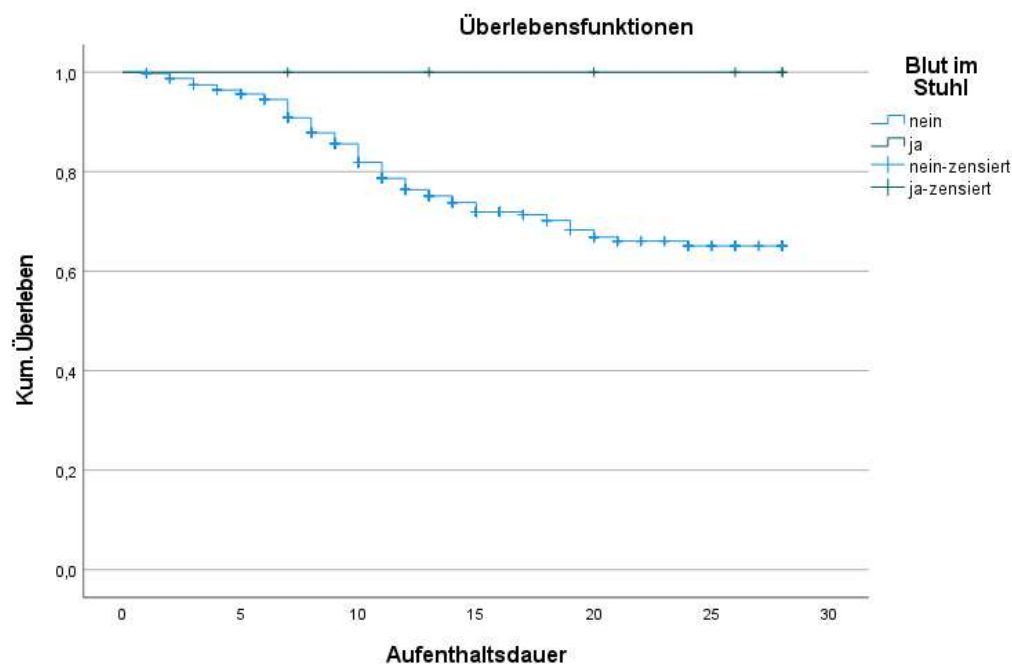


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl im Patient*innenkollektiv (n=405)

Tabelle 8 fasst die Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl in Bezug auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer, Intensivpflichtigkeit und Mortalität zusammen.

Tabelle 8: Vergleich der Basisdaten der Patient*innen mit und ohne Blut im Stuhl im Patient*innenkollektiv (n=405)

	Total (n=405)	Patient*innen mit Blut im Stuhl (n=6)	Patient*innen ohne Blut im Stuhl (n=399)	p-Wert
Geschlecht				
Männer	191 (47,2 %)	6 (100,0 %)	185 (46,4 %)	0,032
Frauen	214 (52,8 %)	0 (0,0 %)	214 (53,6 %)	
Alter (Jahre) Median (95-%-KI)	76 (75–78)	84 (77;92)	76 (75;78)	0,183
Aufenthaltsdauer (Tage) Median (95 %-KI)	12 (12–14)	23 (13;28)	12 (12;14)	0,086
Intensivpflichtigkeit	51 (12,6 %)	1 (16,7 %)	50 (12,5 %)	0,556
28-Tages-Mortalität (der p-Wert bezieht sich auf das Hazard Ratio)	97 (24,0 %)	0 (0,0 %)	97 (24,3 %)	0,342

Tabelle 9: Übersicht über die Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen (GI) Symptomen und den Basisdaten

	Geschlecht	Alter	Aufenthalts- dauer	Intensiv- pflichtigkeit	28-Tages- Mortalität
GI-Symptome vs. keine GI-Symptome	0,237	0,357	0,061	0,140	↓ <0,001
Diarrhoe vs. keine Diarrhoe	0,964	↓ 0,025	0,394	↑ 0,047	↓ 0,016
Übelkeit/Erbrechen vs. kein(e) Übelkeit/Erbrechen	0,117	0,863	0,706	1,000	0,101
Appetitverlust vs. kein Appetitverlust	0,090	0,449	0,676	1,000	0,159
Bauchschmerzen vs. keine Bauchschmerzen	♂ 0,045	↓ 0,029	0,835	0,067	0,233
Obstipation vs. keine Obstipation	1,000	0,148	0,052	1,000	0,283
Blut im Stuhl vs. kein Blut im Stuhl	♂ 0,032	0,183	0,086	0,556	0,342

4 Diskussion

COVID-19 ist eine durch SARS-CoV-2 verursachte Infektionserkrankung, die erstmals Ende 2019 in China auftrat und in weiterer Folge eine Pandemie verursachte (1, 2). Bei einer SARS-CoV-2-Infektion stehen meist allgemeine und respiratorische Symptome im Vordergrund. Als häufigste extrapulmonale Manifestation spielen jedoch auch gastrointestinale Manifestationen bei COVID-19 eine entscheidende Rolle (32). Ziel dieser Diplomarbeit war daher die umfassende Analyse der Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf den GIT.

Die Pathogenese der COVID-19-Manifestationen im GIT ist noch nicht vollständig verstanden. Vermutlich handelt es sich jedoch um eine multifaktorielle Genese. Die systemische Entzündungsreaktion, der prothrombotische Zustand, wie auch eine direkte Virusinfektion könnten die GI-Beschwerden bedingen (50). Da bekannt ist, dass die phylogenetisch sehr ähnlichen Coronaviren SARS und MERS gastrointestinale Manifestationen verursachen, ist es wahrscheinlich, dass auch SARS-CoV-2 Auswirkungen auf den GIT haben kann (13). SARS-CoV-2 infiziert menschliche Zellen über die Bindung an ACE2 auf der Zelloberfläche. Neben der Lunge exprimieren auch Epithelzellen des GIT dieses vom Virus als Rezeptor genutzte Protein, wodurch eine Virusinfektion im GIT ermöglicht wird (25). In Stuhlproben infizierter Personen wurden sowohl virale RNA als auch infektiöse Virionen nachgewiesen. Diese Ergebnisse sprechen für eine potenzielle oral-fäkale Übertragung von SARS-CoV-2 (52). Weiters weisen Biopsien des GIT virale Nukleokapsid-Proteine sowie Viruspartikel im Zytoplasma Epithelzellen auf (53, 54). Auch Ergebnisse von in-vitro Studien sprechen für die Möglichkeit einer Virusinfektion des GIT, da nachgewiesen wurde, dass Darmorganoide eine Virusreplikation und de-novo Virusproduktion unterstützen (55-57). Untersuchungen von Stuhl- und Plasmaproben infizierter zeigen eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms, erhöhte fäkale Calprotectin- und Neopterin-Konzentrationen und erhöhte Plasmakonzentrationen der Darmpermeabilitätsmarker Zonulin und FABP2 und gängiger mikrobieller Marker. Diese Ergebnisse belegen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion eine Dysbiose des Darmmikrobioms, eine Entzündung des GIT sowie eine erhöhte Darmpermeabilität mit resultierender mikrobieller Translokation zur Folge hat (44, 70-73), (75, 77, 78). Neben lokalen Auswirkungen sind COVID-19-Manifestationen im GIT möglicherweise über die Darm-Lungen-Achse, die Darm-Leber-Achse und die Darm-Gehirn-Achse an der Entstehung, bzw.

Verschlechterung respiratorischer, hepatischer und neurologischer COVID-19-Symptome beteiligt (63, 91).

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde die Prävalenz und die Qualität von GI-Symptomen bei COVID-19-Patient*innen untersucht. Zudem wurden Patient*innen mit und ohne GI-Symptome in Bezug auf das Geschlecht, das Alter, die Intensivpflichtigkeit, die Aufenthaltsdauer und die Sterblichkeit verglichen.

Es wurden 405 COVID-19 Patient*innen in die Studie inkludiert, die während der ersten Infektionswelle in zwei österreichischen Krankenhäusern hospitalisiert waren. Unter den Patient*innen befanden sich 214 (52,8 %) Frauen. Das mediane Alter des Gesamtkollektivs lag bei 76 Jahren (95% KI 75;78 Jahre), wobei Patienten signifikant jünger waren als Patientinnen. Die Patient*innen waren im Median 12 Tage (95% KI 12;14 Tage) in stationärer Behandlung. Ein hohes Patient*innenalter war signifikant mit einer längeren Aufenthaltsdauer assoziiert. Eine lange Aufenthaltsdauer wiederum korrelierte signifikant mit einer geringeren Mortalität. Gleichzeitig bestand eine Assoziation zwischen der Behandlung auf einer Intensivstation und einer längeren Aufenthaltsdauer und einem besseren Outcome.

Diese Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patient*innen, der Intensivpflichtigkeit, der Aufenthaltsdauer und dem Outcome beruhen möglicherweise darauf, dass besonders bei ältere Menschen, die bereits bei Aufnahme in einem sehr schlechten Allgemeinzustand sind, die therapeutischen Schritte nicht weiter eskaliert wurden und diese Personen im Laufe des Aufenthalts früh verstarben. Die beiden Patient*innen in besserem Allgemeinzustand eingeleiteten therapeutischen Schritte hatten dann möglicherweise eine längere Aufenthaltsdauer und aber auch ein besseres Outcome zur Folge. 12,6 % (n=51) der Patient*innen mussten auf der Intensivstation behandelt werden, wobei das männliche Geschlecht und ein junges Patient*innenalter signifikant mit einer intensivmedizinischen Betreuung assoziiert waren. Jüngere Patient*innen wurden möglicherweise häufiger auf der Intensivstation behandelt, da bei ihnen eine Eskalation der therapeutischen Maßnahmen wahrscheinlicher zu einem besseren Outcome führt als bei alten Menschen in schlechterem Allgemeinzustand. Auch Männer wurden potenziell aufgrund ihres geringeren medianen Alters häufiger auf der Intensivstation behandelt. Andererseits könnten Männer aber auch einen schwereren Krankheitsverlauf gezeigt haben als Frauen.

Etwa ein Viertel der Patient*innen (25,4%, n=103) verstarb in der vorliegenden Studie im Laufe des stationären Aufenthalts. Auch bei Livanos et al. betrug die Mortalität in der Studienpopulation aus 634 COVID-19-Patient*innen 24 %. In der vorliegenden Studie wiesen Männer eine höhere Mortalität auf und wurden häufiger auf der Intensivstation behandelt als Frauen, wobei keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte. Eine große Metaanalyse von Peckham et al. mit über drei Millionen COVID-19-Patient*innen bestätigt dieses Ergebnis (104). In der vorliegenden Studie war auch ein hohes Patient*innenalter signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert, was belegt, dass neben dem männliche Geschlecht ein hohes Alter einen Risikofaktor für schwere Krankheitsverläufe darstellt. Die Befunde von Henkens et al. untermauern diesen Befund, da in ihrer retrospektiven Kohortenstudie das Alter den größten Risikofaktor für die COVID-19-Mortalität darstellt (105).

Etwa 20 % der Patient*innen wiesen mindestens ein GI-Symptom auf. Die Prävalenz der GI-Symptome in der vorliegenden Studie entsprach der in anderen vergleichbaren Studien (106-110). Dagegen war der Anteil an Patient*innen mit GI-Symptomen bei Jin et al. und Greco et al. mit 11 % und 12 % deutlich geringer (92, 111). Andere Studien fanden jedoch auch deutlich höhere Prävalenzen an GI-Manifestationen bei COVID-19. In den Studien von Pan et al., Livanos et al., Elmunzer et al. und Fallouh et al. wiesen etwa die Hälfte der hospitalisierten COVID-19-Patient*innen GI-Symptome auf (54, 91, 112, 113). Bei Redd et al. betrug die Prävalenz sogar 61 % (112). Diese teilweise großen Unterschiede in den angegebenen Prävalenzen könnten auf der unterschiedlichen Ausprägung der Krankheit in verschiedenen Patient*innenpopulationen aufgrund genetischer oder epigenetischer Faktoren oder vorherrschender Virusmutationen beruhen.

In der vorliegenden Studie wurde Durchfall als häufigstes GI-Symptom beschrieben, gefolgt von Übelkeit und Erbrechen. Seltenerer Beschwerden waren Appetitverlust, Bauchschmerzen, Obstipation und Blut im Stuhl. Auch in anderen Studien dominierte Durchfall als GI-Symptom bei COVID-19 (92, 108, 110, 112, 113).

Frauen waren häufiger als Männer und junge Patient*innen häufiger als ältere von GI-Symptomen betroffen, wobei beide Effekte die statistische Signifikanz verfehlten. Im Gegensatz zu den allgemeinen GI-Symptomen bestand beim häufigsten Symptom Durchfall ein signifikanter Zusammenhang zum Patient*innenalter; junge Patient*innen waren signifikant häufiger von Durchfall betroffen als ältere Personen. Auch in anderen Studien

erwies sich das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für GI-Symptome (107, 111, 114). Wie in der vorliegenden Studie bestand bei Fallouh et al., Greco et al. Laszkowska et al. und Leal et al. eine positive Assoziation zwischen einem jungen Patient*innenalter und der Prävalenz der GI-Symptome (110, 111, 113, 115). Die geringere Prävalenz von GI-Symptomen bei älteren Patient*innen könnte zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass aufgrund der häufig erschwerten Anamnese bei älteren Personen GI-Beschwerden seltener erfasst wurden.

Patient*innen mit GI-Beschwerden mussten im Vergleich zu Patient*innen ohne GI-Beschwerden häufiger auf der Intensivstation behandelt werden. Für die zusammengefassten GI-Symptome war dieser Effekt nicht signifikant; das Einzelsymptom Durchfall war jedoch mit einem signifikant höheren Risiko für eine Intensivpflichtigkeit assoziiert. Dieser Zusammenhang beruht möglicherweise darauf, dass besonders junge Patient*innen von GI-Symptomen betroffen waren. Mittels Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass Durchfall unabhängig vom Alter der Patient*innen keinen signifikanten Einfluss auf die Intensivpflichtigkeit hat, was diese Erklärung der Ergebnisse erhärtet. Wie beschrieben waren jüngere Patient*innen häufiger intensivpflichtig bei geringerer Mortalität. Wie in der vorliegenden Studie zeigten auch bei Jin et al. Patient*innen mit GI-Symptomen ein höheres Risiko für eine Intensivpflichtigkeit (92). Trotz dieses höheren Risiko für Intensivpflichtigkeit wiesen Patient*innen mit GI-Symptomen in der vorliegenden Studie eine signifikant geringere Mortalität auf. Bei der Analyse der einzelnen GI-Symptome wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Durchfall und der Mortalität detektiert. Dieses scheinbare Paradoxon könnte darauf beruhen, dass jüngere Patient*innen, welche häufiger von gastrointestinalen Symptomen betroffen waren, häufiger eine intensivmedizinische Behandlung erhielten. Das jüngere Patient*innenalter könnte auch die geringere Mortalität unter den Patient*innen mit GI-Symptomen erklären. Wie mittels einer Cox-Regression gezeigt werden konnte, stellen jedoch GI-Symptome im Allgemeinen wie auch das Symptom Durchfall allein auch unabhängig vom Alter der Patient*innen einen positiv prädiktiven Faktor für das Überleben dar. Auch bei Livanos et al., Fallouh et al. und Hajifathalian et al. war die Mortalität bei den Patient*innen mit GI-Symptomen niedriger, wobei im Gegensatz zu der vorliegenden Studie für diese Gruppe auch ein geringeres Risiko für eine Intensivpflichtigkeit bestand (54, 113, 114). In anderen Studien wurden dagegen keine Unterschiede hinsichtlich der Intensivpflichtigkeit oder Mortalität zwischen Patient*innen mit und ohne GI-Symptome detektiert (91, 108, 111, 112, 116).

4.1 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie sind mehrere Limitationen zu beachten. Die Datenerhebung erfolgte im retrospektiv anhand von im klinischen Routinebetrieb (sofern man am Beginn der Pandemie von Routine sprechen konnte) und die zur Verfügung stehenden Ausgangsdaten waren daher nicht systematisch erhoben worden. Somit wurden im Rahmen der Anamnese nicht allen Patient*innen die gleichen Fragen gestellt. Die möglicherweise fehlende Angabe von Symptomen und die vorgenommene Interpretation, dass fehlende Angaben ein Hinweis für ein Fehlen des Symptoms sind, könnte zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Zudem ist davon auszugehen, dass zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten für die vorliegende Studie, zu Beginn der Pandemie, viele Kliniker*innen in der Anamnese ihr Augenmerk primär auf respiratorische und allgemeine und weniger auf GI-Symptome gerichtet haben, da die GI-Beteiligung bei SARS-CoV-2-Infektionen noch wenig war. Da beim Großteil der Patient*innen mit Diarrhoe die Frequenz und die Konsistenz der Stühle nicht erfragt, bzw. dokumentiert wurden, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, ob es sich bei allen Patient*innen tatsächlich um Durchfall handelte oder nur vereinzelt weichere Stühle vorlagen, die die Patient*innen selbst als Durchfall beurteilten. In der Regel wurden keine Stuhluntersuchungen der Patient*innen mit GI-Symptomen durchgeführt. Daher kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die GI-Beschwerden auf eine Infektion mit einem anderen Krankheitserreger als SARS-CoV-2 zurückzuführen waren. Eine weitere Limitation ist die unausgewogene Fallzahl in einigen der statischen Analysen, die robuste Aussagen erschwert. Abschließend sollte bei der Interpretation der Daten beachtet werden, dass sich diese Studie auf hospitalisierte Patient*innen beschränkte und somit keine Aussagen zur Prävalenz und Bedeutung von GI-Manifestationen bei nicht-hospitalisierten Personen mit COVID-19 erlaubt.

4.2 Conclusio

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass GI-Symptome, vor allem Durchfall und Übelkeit oder Erbrechen, bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen häufig auftreten und dass COVID-19-Patient*innen mit GI-Symptomen eine niedrigere Mortalität aufweisen als Personen ohne GI-Symptome. Weitere Studien sind erforderlich, um die den GI-Manifestationen zugrundeliegende Mechanismen besser zu verstehen, und in weiterer Folge neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, Lu M. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020 Sep;30(9):4874-4882.
2. WHO. Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19). 2021 [abgerufen am 22.04.2021]. Verfügbar auf: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov#>.
3. Wikipedia. COVID-19-Pandemie. 2021 [abgerufen am 22.04.2021]. Verfügbar auf: <https://de.wikipedia.org/wiki/COVID-19-Pandemie>.
4. Barreto-Vieira DF, da Silva MAN, Garcia CC, Miranda MD, Matos ADR, Caetano BC, Resende PC, Motta FC, Siqueira MM, Girard-Dias W, Archanjo BS, Barth OM. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021 Feb 8;116:e200443.
5. WHO. Coronavirus (COVID-19). 2021 [abgerufen am 22.04.2021]. Verfügbar auf: <https://covid19.who.int/>.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733.
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544.
8. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses.* 2019 Mar 2;11(3):210.
9. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 2020 Apr 30:23–31.

10. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502.
11. Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity.* 2020 Aug 18;53(2):248-263.
12. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology.* 2021:428–40.
13. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020;226:57-69.
14. Shinu P, Morsy MA, Deb PK, Nair AB, Goyal M, Shah J, Kotta S. SARS CoV-2 Organotropism Associated Pathogenic Relationship of Gut-Brain Axis and Illness. *Front Mol Biosci.* 2020 Dec 22;7:606779.
15. Bhat EA, Khan J, Sajjad N, Ali A, Aldakeel FM, Mateen A, Alqahtani MS, Syed R. SARS-CoV-2: Insight in genome structure, pathogenesis and viral receptor binding analysis - An updated review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jun;95:107493.
16. Abbasinia M, Hormati A, Eshagh Hossaini SK, Foroghi Ghomi SY, Zamani F, Afifian M, Ahmadpour S. Clinical Manifestations of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19 Patients: An Integrative Review. *Gastroenterol Nurs.* 2021 Jan-Feb 01;44(1):E1-E10.
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273.
18. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng Q, Auerbach A, Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020 May;581(7807):221-224.
19. Ellis P, Somogyvari F, Virok DP, Nosedá M, McLean GR. Decoding Covid-19 with the SARS-CoV-2 Genome. *Curr Genet Med Rep.* 2021:1-12.

20. RKI. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 2021. 2021 [abgerufen am 25.04.2021]. Verfügbar auf: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=F6A2ACAE7819697182BF9D98C2984119.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText2.
21. AMBOSS. COVID-19. 2021 [abgerufen am 25.04.2021]. Verfügbar auf: <https://www.amboss.com/de/wissen/COVID-19>.
22. Ranga U. SARS-CoV-2 aerosol and droplets: an overview. *Virusdisease*. 2021 Jun;32(2):190-197.
23. Andrews PLR, Cai W, Rudd JA, Sanger GJ. COVID-19, nausea, and vomiting. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(3):646-56.
24. Aguila EJT, Cua IHY, Dumagpi JEL, Francisco CPD, Raymundo NTV, Sy-Janairo MLL, Cabral-Prodigalidad PAI, Lontok MAD. COVID-19 and its effects on the digestive system and endoscopy practice. *JGH Open*. 2020 May 17;4(3):324-331.
25. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610.
26. Abbasi AZ, Kiyani DA, Hamid SM, Saalim M, Fahim A, Jalal N. Spiking dependence of SARS-CoV-2 pathogenicity on TMPRSS2. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4205-4218.
27. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9.
28. Hong J, Jhun H, Choi YO, Taitt AS, Bae S, Lee Y, Song CS, Yeom SC, Kim S. Structure of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein for Therapeutic and Preventive Target. *Immune Netw*. 2021 Feb 19;21(1):e8.
29. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):407-412.
30. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70.

31. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(7): 425-441
32. Chen R, Yu YL, Li W, Liu Y, Lu JX, Chen F, Zhou Q, Xia ZY, Gao L, Meng QT, Ma D. Gastrointestinal Symptoms Associated With Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020 Nov 11;7:608259.
33. Ermis U, Rust MI, Bungenberg J, Costa A, Dreher M, Balfanz P, Marx G, Wiesmann M, Reetz K, Tauber SC, Schulz JB. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurol Res Pract.* 2021 Mar 12;3(1):17.
34. Mohandas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis.* 2020;21(12):687-95.
35. Kim HS. Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity? *mBio.* 2021 Jan 12;12(1):e03022-20.
36. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020 Jun;7(6):998-1002.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
38. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, Langenberg C, Jayatunga WJP, Eddy DH, Nguyen-Van-Tam JS. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2469-2479.
39. Singh R, Kang A, Luo X, Jeyanathan M, Gillgrass A, Afkhami S, Xing Z. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J.* 2021 Mar;35(3):e21409.
40. Ghoshal UC, Ghoshal U, Mathur A, Singh RK, Nath A, Garg A, Singh D, Singh S, Singh J, Pandey A, Rai S, Vasanth S, Dhiman RK. The Spectrum of Gastrointestinal

- Symptoms in Patients With Coronavirus Disease-19: Predictors, Relationship With Disease Severity, and Outcome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Dec;11(12):e00259.
41. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
 42. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1392-1398.
 43. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):535-545.
 44. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8.
 45. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):308-315.
 46. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95.
 47. Capaccione KM, Yang H, West E, Patel H, Ma H, Patel S, Fruauff A, Loeb G, Maddocks A, Borowski A, Lala S, Nguyen P, Lignelli A, D'souza B, Desperito E, Ruzal-Shapiro C, Salvatore MM. Pathophysiology and Imaging Findings of COVID-19 Infection: An Organ-system Based Review. *Acad Radiol*. 2021 May;28(5):595-607.

48. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-51.
49. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 17;71(10):2669-2678.
50. Troisi J, Venutolo G, Pujolassos Tanya M, Delli Carri M, Landolfi A, Fasano A. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? *World J Gastroenterol.* 2021;27(14):1406-18.
51. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, Lyu J, Dai ZM. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:19-24.
52. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844.
53. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3 e3.
54. Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydilto T, Parigi TL, Ladinsky MS, Ramos I, Dunleavy K, Lee B, Dixon RE, Chen ST, Martinez-Delgado G, Nagula S, Bruce EA, Ko HM, Glicksberg BS, Nadkarni G, Pujadas E, Reidy J, Naymagon S, Grinspan A, Ahmad J, Tankelevich M, Bram Y, Gordon R, Sharma K, Houldsworth J, Britton GJ, Chen-Liaw A, Spindler MP, Plitt T, Wang P, Cerutti A, Faith JJ, Colombel JF, Kenigsberg E, Argmann C, Merad M, Gnjatic S, Harpaz N, Danese S, Cordon-Cardo C, Rahman A, Schwartz RE, Kumta NA, Aghemo A, Bjorkman PJ, Petralia F, van Bakel H, Garcia-Sastre A, Mehandru S. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Gastroenterology.* 2021 Jun;160(7):2435-2450.e34.
55. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoop K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch

- S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-54.
56. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, Wei Y, Lee A, Zhang AJ, Chu H, Cai JP, Yip CC, Chan IH, Wong KK, Tsang OT, Chan KH, Chan JF, To KK, Chen H, Yuen KY. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1077-1083.
57. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, Zumaran CM, Triana S, Mukenhirn M, Kraeusslich HG, Alexandrov T, Bartenschlager R, Boulant S. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep*. 2020 Jul 7;32(1):107863.
58. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis*. 2020;95:363-70.
59. Rana SS. Risk of COVID-19 Transmission During Gastrointestinal Endoscopy. *Journal of Digestive Endoscopy*. 2020;11(01):27-30.
60. Cheung CCL, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim JCT, Lee JN, Tan B, Tay ZEA, Wan WY, Chen EX, Nerurkar SN, Loong S, Cheow PC, Chan CY, Koh YX, Tan TT, Kalimuddin S, Tai WMD, Ng JL, Low JG, Yeong J, Lim KH. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan;71(1):226-229.
61. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, Liu Z, Brulois KF, Wang X, Greenberg HB, Diamond MS, Ciorba MA, Whelan SPJ, Ding S. Tmprss2 and Tmprss4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. 2020 May 13;5(47):eabc3582.
62. Vignesh R, Swathirajan CR, Tun ZH, Rameshkumar MR, Solomon SS, Balakrishnan P. Could Perturbation of Gut Microbiota Possibly Exacerbate the Severity of COVID-19 via Cytokine Storm? *Front Immunol*. 2020;11:607734.
63. Shi Y, Li Z, Yang C, Liu C. The role of gut-brain axis in SARS-CoV-2 neuroinvasion: Culprit or innocent bystander? *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:476-477.

64. Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, Alexander JL, Ng SC, Marchesi JR. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Nov 24;13:1756284820974914.
65. Sharma L, Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2? *Microorganisms*. 2020 Nov 6;8(11):1744.
66. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821-34.
67. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients*. 2018 Jul 29;10(8):988.
68. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol*. 2011;32(6):256-64.
69. Ebnet K. Organization of multiprotein complexes at cell-cell junctions. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(1):1-20.
70. Saia RS, Giusti H, Luis-Silva F, Pedrosa KJB, Auxiliadora-Martins M, Morejón KML, Degiovani AM, Cadelca MR, Basile-Filho A. Clinical investigation of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis*. 2021 Dec;113:82-86.
71. Giron LB, Dweep H, Yin X, Wang H, Damra M, Goldman AR, Gorman N, Palmer CS, Tang HY, Shaikh MW, Forsyth CB, Balk RA, Zilberstein NF, Liu Q, Kossenkov A, Keshavarzian A, Landay A, Abdel-Mohsen M. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2021 Jun 9;12:686240.
72. Prasad R, Patton MJ, Floyd JL, Fortmann S, DuPont M, Harbour A, Wright J, Lamendella R, Stevens BR, Oudit GY, Grant MB. Plasma Microbiome in COVID-19 Subjects: An Indicator of Gut Barrier Defects and Dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 15;23(16):9141.
73. Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Gasbarrini A, Arcidiacono PG, Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1383-9.

74. Müller TM, Becker E, Wiendl M, Schulze LL, Voskens C, Völkl S, Kremer AE, Neurath MF, Zundler S. Circulating Adaptive Immune Cells Expressing the Gut Homing Marker $\alpha 4\beta 7$ Integrin Are Decreased in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Apr 20;12:639329.
75. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, Hilbe R, Seiwald S, Scholl-Buergi S, Fritsche G, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Müller T, Adolph TE, Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1543-1544.
76. Triana S, Metz-Zumaran C, Ramirez C, Kee C, Doldan P, Shahraz M, Schraivogel D, Gschwind AR, Sharma AK, Steinmetz LM, Herrmann C, Alexandrov T, Boulant S, Stanifer ML. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. *Mol Syst Biol.* 2021 Apr;17(4):e10232.
77. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, Mayr L, Schwärzler J, Reider S, Enrich B, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Scholl-Bürgi S, Müller T, Moschen A, Adolph TE, Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021 Jan 12;12(1):e00293.
78. Ojetti V, Saviano A, Covino M, Acampora N, Troiani E, Franceschi F; GEMELLI AGAINST COVID-19 group. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin. *Dig Liver Dis.* 2020 Nov;52(11):1231-1233.
79. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, Haybrard J, Charlois AL, Mialon A, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Kaiserlian D, Drai J, Flourié B. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Apr;19(5):1043-52.
80. Mago S VH, Tadros M. The Usefulness of Fecal Calprotectin in the era of the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20):30678-8.
81. Allali I, Bakri Y, Amzazi S, Ghazal H. Gut-Lung Axis in COVID-19. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:6655380.
82. Srinath BS, Shastry RP, Kumar SB. Role of gut-lung microbiome crosstalk in COVID-19. *Res. Biomed. Eng.* 2020;38:181–191.

83. Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(2):G245-G52.
84. Welcome MO, Mastorakis NE. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology.* 2021 Aug;29(4):939-963.
85. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CRB. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:635471.
86. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265-72.
87. Zhang M, Zhou Y, Li H, Peng Y, Qiu P, Shi X, Pan X, Liu J. COVID-19: gastrointestinal symptoms from the view of gut-lung axis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 May 1;33(5):610-612.
88. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, Li X, Xu P, Zhang L, Zhao L, Cao Y, Kang J, Yang J, Li L, Liu X, Li Y, Nie R, Mu J, Lu F, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):807-816.
89. Jefremow A, Neurath MF. SARS-CoV-2 Virus Manifestations in the Gastrointestinal Tract: Therapeutic Implications. *Visc Med.* 2021;37(1):63-9.
90. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41(1):20-32.
91. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766-773.
92. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L,

- Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1002-1009.
93. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-77.
94. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients*. 2021 Mar 21;13(3):1018.
95. Han D, Fang Q, Wang X. SARS-CoV-2 was found in the bile juice from a patient with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):102-104.
96. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486-501.
97. Llorens S, Nava E, Munoz-Lopez M, Sanchez-Larsen A, Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Front Immunol*. 2021;12:665300.
98. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Lighter J, Galetta S, Balcer L, Melmed KR. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2021 Feb 15;421:117316.
99. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014 Nov 19;6(263):263ra158.
100. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14-20.
101. Cheng Q, Shah N, Bröer A, Fairweather S, Jiang Y, Schmoll D, Corry B, Bröer S. Identification of novel inhibitors of the amino acid transporter B0 AT1 (SLC6A19), a potential target to induce protein restriction and to treat type 2 diabetes. *Br J Pharmacol*. 2017 Mar;174(6):468-482.
102. Horvath A, Lind T, Frece N, Wurzer H, Stadlbauer V. Risk stratification in hospitalized COVID-19 patients. *J Hepatol*. 2021;75(3):740-2.

103. Horvath A, Lind T, Frece N, Wurzer H, Stadlbauer V. Validation of a simple risk stratification tool for COVID-19 mortality. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1016180.
104. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6317.
105. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonshot JAJ, Linschoten M, van Smeden M, Wang P, van der Hoof BHM, Tieleman R, Janssen MLF, Ter Bekke RMA, Hazebroek MR, van der Horst ICC, Asselbergs FW, Magdelijns FJH, Heymans SRB; CAPACITY-COVID collaborative consortium. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2022 Mar 5;22(1):184.
106. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636-7.
107. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2294-7.
108. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbaum D, Cooley V, Hussain S, Kim SH. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2378-2379.e1.
109. Deane K, Singh A, Sarfraz A, Sarfraz Z, Ciccone L, Zheng B, Afzal A, Khan G, Rodriguez G, Bahtiyar G. Correlation of Severity of COVID-19 Disease With Gastrointestinal Manifestations and Liver Injury - A North Brooklyn Community Hospital Experience: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2021 Apr 18;13(4):e14543.
110. Leal T, Costa E, Arroja B, Gonçalves R, Alves J. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: results from a European centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(5):691-4.
111. Greco S, Fabbri N, Bella A, Bonsi B, Parini S, Rocchi C, Giaccari S, Gavioli M, Passaro A, Feo CV. COVID-19 inpatients with gastrointestinal onset: sex and care

needs' differences in the district of Ferrara, Italy. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 3;21(1):739.

112. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, West MK, Qayed E, Nustas R, Zakaria A, Piper MS, Taylor JR, Jaza L, Forbes N, Chau M, Lara LF, Papachristou GI, Volk ML, Hilson LG, Zhou S, Kushnir VM, Lenyo AM, McLeod CG, Amin S, Kuftinec GN, Yadav D, Fox C, Kolb JM, Pawa S, Pawa R, Canakis A, Huang C, Jamil LH, Aneese AM, Glamour BK, Smith ZL, Hanley KA, Wood J, Patel HK, Shah JN, Agarunov E, Sethi A, Fogel EL, McNulty G, Haseeb A, Trieu JA, Dixon RE, Yang JY, Mendelsohn RB, Calo D, Aroniadis OC, LaComb JF, Scheiman JM, Sauer BG, Dang DT, Piraka CR, Shah ED, Pohl H, Tierney WM, Mitchell S, Condon A, Lenhart A, Dua KS, Kanagala VS, Kamal A, Singh VK, Pinto-Sanchez MI, Hutchinson JM, Kwon RS, Korsnes SJ, Singh H, Solati Z, Willingham FF, Yachimski PS, Conwell DL, Mosier E, Azab M, Patel A, Buxbaum J, Wani S, Chak A, Hosmer AE, Keswani RN, DiMaio CJ, Bronze MS, Muthusamy R, Canto MI, Gjeorgjievski VM, Imam Z, Odish F, Edhi AI, Orosey M, Tiwari A, Patwardhan S, Brown NG, Patel AA, Ordiah CO, Sloan IP, Cruz L, Koza CL, Okafor U, Hollander T, Furey N, Reykhart O, Zbib NH, Damianos JA, Esteban J, Hajidiacos N, Saul M, Mays M, Anderson G, Wood K, Mathews L, Diakova G, Caisse M, Wakefield L, Nitchie H, Waljee AK, Tang W, Zhang Y, Zhu J, Deshpande AR, Rockey DC, Alford TB, Durkalski V; North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. *Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;19(7):1355-1365.e4.
113. Fallouh NA, Naik KH, Udochi CO, Horowitz AZ, Ayanian S, Humes KM, Izzi FM, Borum ML, Reyes JA. Better clinical outcomes in hospitalized COVID-19 minority patients with accompanying gastrointestinal symptoms. *J Natl Med Assoc.* 2022 Jan;113(6):626-635.
114. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, Kumar S, Schwartz R, Fortune B, Sharaiha RZ; WCM-GI research group*. *Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications. Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):1137-1140.e2.
115. Laszkowska M, Faye AS, Kim J, Truong H, Silver ER, Ingram M, May B, Ascherman B, Bartram L, Zucker J, Sobieszczyk ME, Abrams JA, Lebwohl B, Freedberg DE,

Hur C. Disease Course and Outcomes of COVID-19 Among Hospitalized Patients With Gastrointestinal Manifestations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;19(7):1402-1409.e1.

116. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):765-767.e2.