

Diplomarbeit

**SARS-CoV-2 Infektion und Zusammenhänge mit
systemischen Organschäden**

eingereicht von

Anja Gieringer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Dietmar Enko

und

Priv.-Doz. Mag. Dr. Andreas Meinitzer

Graz, am 02.11.2021

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 02.11.2021

Anja Gieringer eh

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist für beide Geschlechter von gleicher Bedeutung, da eine COVID-19 Infektion geschlechterunspezifisch auftritt.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer **Priv.-Doz. Dr. Dietmar Enko** für die ausgezeichnete Begleitung während dieses Abschnittes bedanken. Mein Zweitbetreuer **Priv.-Doz. Mag. Dr. Andreas Meinitzer** soll nicht unerwähnt bleiben.

Da diese Arbeit zum Teil des Studienabschlusses beiträgt, möchte ich all jenen danken, welche mich durch diese außergewöhnliche Zeit begleitet haben.

Der größte Dank gilt meinem Verlobten und baldigen Mann **Marcell Krall**. Unsere gegenseitige Unterstützung in guten und schlechten Zeiten hat dem Studium seine Besonderheit verliehen. Ich werde mich gerne daran zurückerinnern.

Außerdem möchte ich meiner Familie, **Birgit** und **Bernhard Gieringer**, sowie meiner Schwester, **Sandra Gieringer** für die Ermöglichung dieses Studiums danken.

Für die großartige Aufbereitung meiner Grafiken möchte ich mich herzlich bei meinem Freund **Lukas Leber** bedanken.

Der letzte Dank gilt schlussendlich jeder/m Leserin/Leser.

Herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract	xii
1 Einleitung	1
1.1 Virus.....	2
1.1.1 Einteilung von Viren	2
1.1.2 Replikation	3
1.2 Die virale Infektion	4
1.2.1 Ausbreitung	5
1.2.2 Pathogenität	5
1.2.3 Immunantwort	6
1.2.4 Antikörper und Immunologisches Gedächtnis	7
1.2.5 Abwehrschäden und virusinduzierte Autoimmunität	8
1.2.6 Prophylaxe, Immunisierung und Therapie	8
1.2.7 Antivirale Therapie.....	9
2 SARS-CoV-2	10
2.1 Einteilung und Charakteristika der Coronaviren	10
2.2 ACE-2 Rezeptor.....	12
2.3 Übertragung	13
2.4 Infektionskinetik	14
2.5 Symptome und Verlauf.....	14
2.6 Systemische Auswirkungen	16
2.6.1 Respirationstrakt.....	16
2.6.2 Hämatologisches System.....	21
2.6.3 Endothel des Gefäßsystems	24
2.6.4 Kardiovaskuläres System	26
2.6.5 Renale Manifestationen	28
2.6.6 Hepatobiliäres System	31
2.6.7 Gastrointestinal-Trakt.....	31
2.6.8 Nervensystem	32
2.6.9 Endokrines System	35
2.7 Systematische Übersicht über Häufigkeiten von Organschäden	36
2.8 Risikofaktoren.....	38
2.9 Therapie	38
3 Material und Methoden	40
4 Ergebnisse und Diskussion	41
5 Conclusio	43
6 Literaturverzeichnis	44

Abkürzungen

ACE-1, 2	Angiotensin Converting Enzyme-1, 2
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
APC	Antigen Presenting Cell
APL-S	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin 1
CD-4/CD-8	Cluster of Differentiation
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CoVs	Coronaviren
CPE	Cytopathic Effect
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DKA	Diabetische Ketoazidose
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPP	Dipeptidylpeptidase
dsDNA	Doppelstrangige DNA
dsRNA	Doppelstrangige RNA
ER	Endoplasmatisches Reticulum
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
GBS	Guillain-Barre Syndrom
GGT	Gamma-glutamyl Transferase
GI	Gastrointestinal
H1N1	Hämagglutinin Neuraminidase
HCoV	Humane Coronaviren
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hsTropT	High-sensitivity Troponin T
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation

IgG/IgM	Immunglobulin G/M
IL-1	Interleukin-1
k.A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LV	Linksventrikulär
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MBP	Mannose-Bindungs-Protein
MERS	Middle Eastern Respiratory Syndrome
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NIH	National Institutes of Health
NINS	Niereninsuffizienz
NK	Natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PNS	Peripheres Nervensystem
PZ	Prothrombinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleinsäure
RSV	Respiratorisches Synzytialvirus
RV	Rechtsventrikulär
SARS-rCoV	Severe Acute Respiratory Syndrome related Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2
ssRNA	Einzelsträngige RNA
ssDNA	Einzelsträngige DNA

STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
SpO ₂	Sauerstoffsättigung des Blutes
TF	Tissue Factor
TLR	Toll-Like Receptor
TMPRSS2	Transmembranprotease Serin 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Das immunologische Gedächtnis. Quellenangabe: adaptiert aus Webridge, Creative Commons [58]
- Abbildung 2 Der phylogenetische Stammbaum der Coronaviren. Quellenangabe: Wang et al. [23]
- Abbildung 3 Die Struktur des ACE-2 Rezeptors und die Veränderung bei einer SARS-CoV-2 Infektion. Quellenangabe: adaptiert aus Dong et al. [51]
- Abbildung 4 Grafische Zusammenfassung der COVID-19 induzierten Auswirkungen auf den Respirationstrakt. Quellenangabe: eigene Darstellung
- Abbildung 5 Die physiologische Rolle von ACE-2. Quellenangabe: adaptiert aus Danilczyk et al. [125]
- Abbildung 6 Zusammenfassung der Pathophysiologie der Thrombenbildung und Blutungsneigung. Quellenangabe: adaptiert aus Hanff et al. in eigener Darstellung [86]
- Abbildung 7 Zusammenfassung der kardiovaskulären Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion mit Häufigkeiten von hospitalisierten PatientInnen. Quellenangabe: adaptiert aus Driggin et al. in eigener Darstellung mit Häufigkeiten entnommen aus Dweck et al., Gupta et al., Wang et al., Arentz et al., Linschoten et al. [106, 113, 127, 128, 159, 160]
- Abbildung 8 Pathophysiologie des COVID-19 induzierten akuten Nierenversagens. Quellenangabe: eigene Darstellung

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Symptome einer SARS-CoV-2 Infektion mit Prävalenzangaben. Symptom-Prävalenzen je nach beobachtetem PatientInnenkollektiv. Quellenangabe: Meta-Analyse von Zhu et al. [77] und Daten des deutschen Meldewesens des Robert-Koch-Instituts (RKI) [78].
- Tabelle 2 Systematische Übersicht über Häufigkeiten von Symptomen und Organschäden. Quellenangabe: Häufigkeiten gesammelt aus Zhu et al., Robert-Koch-Institut, Qiu et al., Gupta et al., Wang et al., Cheng et al., Zhang et al., Guan et al., Mao et al., Zhang et al. [77, 78, 80, 127,128, 135, 142-144, 157]

Zusammenfassung

Am 11.03.2020 erklärte der Generaldirektor der World Health Organisation (WHO) den Coronavirus Disease-19 (COVID-19) Ausbruch für eine Pandemie. Hinter dem Akronym steckt eine Erkrankung, ausgelöst durch Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). Recht rasch identifizierte man die vorwiegend respiratorischen Leitsymptome wie Fieber (78%), Husten (40%) und Dyspnoe (31%). Diese klassischen Symptome sind Konsequenz der Infektion des Respirationstraktes. Die Übertragung des Erregers erfolgt vorwiegend durch Aerosole. Somit stellen die luftleitenden Wege die primäre Eintrittspforte für die Viren dar und erklären die Häufung der angeführten Symptome. Allmählich begann man auch systemische Manifestationen, wie gastrointestinale, neurologische oder hämatologische Symptome, wahrzunehmen.

Pathophysiologisch dringt das SARS-CoV-2 Virus über den Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE-2) Rezeptor in eine Wirtszelle ein, um diese zu infizieren. Der Tropismus des Erregers wird demzufolge von der Lokalisation und Dichte der Expression der Rezeptoren bestimmt. Die ACE-2 Rezeptoren werden nicht nur im Respirationstrakt, sondern auch vorwiegend im Gefäßendothel, Herz, Gallengangsystem, Gastrointestinaltrakt, Nieren und im Gehirn exprimiert.

Die vorliegenden Daten beziehen sich auf jene 10% der gesamten COVID-19 Infektionen, welche hospitalisiert werden. Das Risiko eines Organschadens nimmt mit dem Schweregrad der Erkrankung, sowie mit präexistenten systemischen Organschäden zu.

Aufgrund der Expression der ACE-2 Rezeptoren in extrapulmonalem Gewebe können systemische Manifestationen einer COVID-19 Infektion auftreten. Beispielsweise treten thrombotische Ereignisse in 5-20%, Myokarditiden in rund 20%, Myokardschäden kombiniert mit Arrhythmien in 17-44%, Kardiomyopathien in 7-33%, hepatische Manifestationen in 19%, Anorexie in 21%, Proteinurie in 44%, akutes Nierenversagen in 20%, Anosmie und Ageusie in 32% auf.

Die COVID-19-Endothelialitis spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese. Ein vorgeschädigtes Gefäß-Endothel (im Sinne einer kardiovaskulären Vorbelastung durch Atherosklerose, Hypertonus, Diabetes etc.) ist ein prominenter Risikofaktor für ein

schlechtes Outcome. Die vorliegende Arbeit stellt einen Überblick der systemischen Organmanifestationen zum Zeitpunkt Ende 2020/Anfang 2021 dar.

Abstract

On March 11, 2020, the World Health Organisation (WHO) declared the outbreak of the Coronavirus disease-19 (COVID-19) to be a pandemic. This disease is caused by the virus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). The most common, pathognomonic symptoms are fever (78%), cough (40%) and dyspnoea (31%). These classical symptoms occur due to infection of the respiratory tract. The pathogen is mainly transmitted airborne. Thus, the respiratory tract represents the primary entry point for SARS-CoV-2. This explains the accumulation of the symptoms mentioned above. systemic manifestations such as gastrointestinal, neurological, or haematological symptoms are described.

SARS-CoV-2 enters the host cells via the Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE-2) receptor and replicates within the cells. The tropism of the pathogen is therefore determined by location and density of receptor expression. The ACE-2 receptors are not only expressed in the respiratory tract, but also in the vascular endothelium, heart, bile duct system, gastrointestinal tract, kidneys and in the central nervous system.

The present data mainly refer to 10% of all COVID-19 infected patients, who require clinical care. The risk of organ damage increases with the severity of the disease and with pre-existing organ damage.

Systemic manifestations of a COVID-19 infection can occur due to the expression of ACE-2 receptors in extrapulmonary tissues. For example, thrombotic events occur in 5-20%, myocarditis in around 20%, myocardial damage with arrhythmias in 17-44%, cardiomyopathies in 7-33%, hepatic manifestations in 19%, anorexia in 21%, proteinuria in 44%, acute kidney injury in 20 %, neurological manifestations, such as anosmia and ageusia, in 32%, respectively.

COVID-19 induced endothelialitis plays a crucial role in the pathogenesis of the infection. Pre-existing damage of the vascular endothelium (in the sense of cardiovascular pre-stress due to atherosclerosis, hypertension, diabetes, etc.) constitutes a prominent risk factor for poor outcome.

The present synopsis provides an overview of the systemic organ manifestations at the end of 2020 and the beginning of 2021.

1 Einleitung

Anfang September 2020 gab es weltweit 27.417.497 bestätigte Fälle von SARS-CoV-2 Infektionen, davon waren 30.583 positive Testergebnisse aus Österreich zu verzeichnen [1, 2]. Die Erkrankung begann am 31.12.2019 Gestalt anzunehmen, als die Regierung Wuhan duzende Fälle einer bislang idiopathischen Pneumonie bestätigte. Tage später wurde die pathogene Ursache, das Virus namens SARS-CoV-2, identifiziert [3]. Am 11.03.2020 erklärte der Generaldirektor der WHO, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesusden, den COVID-19 Ausbruch aufgrund von steigenden Fallzahlen in- und außerhalb Chinas zur Pandemie [4].

Die Erkrankung weist mannigfaltige Erscheinungsbilder auf. Das Spektrum reicht von stummer, asymptomatischer Infektion bis hin zum tödlich verlaufenden ARDS (Lungenversagen) [5]. Dieser Sachverhalt kennzeichnet eine schwere Steuerbarkeit im Hinblick auf die Übertragung. Aufgrund der mangelnden Erfahrung mit dieser Erkrankung, einer gewissen Unberechenbarkeit und dem raschen Anstieg der Infektionen kristallisierte sich schnell ein globales Problem heraus. Weltweit herrschte Alarmstufe rot, es gab Lockdowns und die Länder rüsteten sich bestmöglich für Kapazitätsmängel [6]. Aus der Notwendig- und Neuartigkeit heraus entwickelte sich in kürzester Zeit ein immenses Forschungsfeld. Die Ausmaße reichen von der Virologie und Infektionskinetik, über die Symptomatik bis hin zu therapeutischen Möglichkeiten und Prävention im Sinne einer Immunisierung.

Recht rasch identifizierte man die vorwiegend respiratorischen Leitsymptome von COVID-19 wie Husten, Dyspnoe und Fieber. Allmählich begann man auch Symptome wie Geschmacksstörungen, Durchfall und kindliche Kawasaki-ähnliche Vaskulitiden mit SARS-CoV-2 zu assoziieren. Ein Ansatz zur Erklärung dieser Phänomene ergab sich aus der Entdeckung des viralen Mechanismus der Adsorption und Penetration in die Wirtszelle über den ACE-2 Rezeptor. Dieser wird, neben dem Respirationstrakt, auch gastrointestinal, endothelial, im Myokard und weiteren Organen exprimiert [7, 51, 54]. Dadurch erklären sich diverse systemische Erscheinungen dieser Infektion, mit welchen sich die vorliegende Arbeit beschäftigt.

1.1 Virus

Laut Definition handelt es sich bei einem Virus um einen obligaten Zellparasiten. Ohne Wirtszelle ist ein Virus nicht in der Lage sich zu replizieren, da ihm wichtige Enzyme für einen eigenen Stoffwechsel fehlen. Außerdem fehlen ihnen für ein unabhängiges Existieren essenzielle Zellorganellen wie Mitochondrien, ein Nucleus und Ribosomen. Sie weisen dahingehend einen sehr einfachen Aufbau auf. Das Genom entspricht dem Kernelement des Erregers. Anders als Pro- bzw. Eukaryonten verfügen sie entweder über Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder über Ribonukleinsäure (RNA), jedoch nie über beides. Die Nukleinsäure (DNA oder RNA) wird von einem Kapsid umgeben. Dieser aus Proteinen bestehende Schutzmantel der Erbinformation wird immunologisch als Antigen erkannt und stellt eine Angriffsstelle für Antikörper dar. Manche Viren besitzen zusätzlich noch eine Zellmembran, welche beim Ausschleusen des neu erzeugten Virus von der Wirtszelle abgetragen wird. Diese Hülle besteht aus in Lipiden eingelagerten Glykoproteinen (sog. Spikes), welche auch als Antigene fungieren. Influenza als Beispiel besitzt Hämagglutinin- und Neuraminidase (H, N)-Spikes, was die bekannte H(X)N(X) Klassifikation erklärt [8, 9].

1.1.1 Einteilung von Viren

Taxonomisch werden Viren nach folgenden Merkmalen eingeteilt (um sie danach anhand dieser Kriterien in Ordnung, Familie, Subfamilie, Genus und Art unterteilen zu können): Nucleinsäure (DNA/RNA), Vorhandensein einer Hülle, Enzyme, Form, Genomverwandtschaft, Pathogenität, Zielorgane und serologische Eigenschaften, wie die oben genannten Spikes. Die Art des Genoms kann in verschiedene Formen unterschieden werden. DNA-Viren werden in dsDNA (Doppelstrang) und ss(+)DNA (Einzelstrang positiver Polarität), RNA-Viren in dsRNA, ss(+)RNA und ss(-)RNA unterteilt.

Um in der Wirtszelle viruseigene Proteine herstellen zu können, bedarf es der mRNA (messenger RNA) als Informationsträger. Die ss(+)RNA entspricht einer mRNA und kann intrazellulär sogleich translatiert werden. Coronaviridae zählen zu den ss(+)RNA Viren. Alle anderen behelfen sich in der Umschreibung mit Polymerasen [8, 9].

1.1.2 Replikation

Um sich vermehren zu können, benötigen Viren das Enzymsystem einer Wirtszelle. Sie docken an der Zelle an (Adsorption), durchdringen die Zellmembran (Penetration), entpacken ihr Genom (Uncoating), Vervielfältigen ihr Genmaterial. Proteine werden gebaut (Synthese), zusammengefügt (Morphogenese) und daraufhin ausgeschleust.

Nachdem das Virus über Körperöffnungen, Nahrung oder Verletzungen in den Organismus gelangt ist, dockt es im Sinne einer Ligand-Rezeptor Reaktion an einen spezifischen Zelltyp an. Den Liganden bildet eine Polypeptidstruktur (Kapsid- oder Hüllenglykoprotein), den Rezeptor membranständige Proteine der Wirtszelle. Der Rezeptor ist somit maßgeblich für den Zell- und Speziesotropismus des Virus verantwortlich. Im Falle von SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) handelt es sich um den ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) Rezeptor, welcher im respiratorischen Epithel, im Endothel und weiteren Gefäßen ausgebildet wird [7]. Während des Andockens können Antikörper das Virus noch neutralisieren [9, 10].

Bei der Penetration in die Zelle gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen. Zum einen durch Rezeptor-vermittelte Endozytose (unabhängig vom Behüllungsstatus), zum anderen durch Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran. Danach wird das Kapsid im Sinne des Uncoatings durch sauren pH im Endosom oder durch chemische Modifikationen am Kapsid selbst aufgelöst. Die RNA gelangt ins Zytoplasma und die DNA wandert in den Nucleus [9, 10].

Die Synthese startet oftmals mit der Produktion von nichtstrukturellen Proteinen, bevor virales Genom und im Zuge dessen strukturelle Proteine gebildet werden. Nichtstrukturelle Proteine garantieren das Überleben und die Replikation in der Zelle, beispielsweise durch Interferon-antagonisierende oder durch Antigen-Präsentation-inhibierende Proteine.

Um das Genom zu replizieren müssen Nucleinsäure-Matrizen, Nucleotide und virale Polymerasen zur Verfügung stehen. Die Vermehrung findet bei Positivstrang-RNA-Viren wie folgt statt: die ss(+)RNA lagert sich an die Ribosomen an und ein (-)Strang-RNA wird synthetisiert. Am (-)Strang werden wiederum (+)Stränge gebildet. (-) und (+)Stränge können sich aneinander anlagern, replikative Intermediate und Doppelstränge bilden. Zweitere fungieren als Interferon-Induktoren. Die (+)Stränge werden sowohl als mRNA

gebraucht, als auch in die Virionen eingebaut, demzufolge herrschen mengenmäßig Positivstränge vor.

Die Zeitspanne zwischen Penetration und Replikation nennt man Latenz, wenn sie lange andauert, das Virus in der Zwischenzeit „schläft“ und lediglich auf den viralen Genomerhalt ausgerichtet ist. Ein gängiges Beispiel hierfür sind Herpes-simplex-Viren, welche ihre Latenz in Neuronen fristen. [9, 10, 25].

Sind alle Bestandteile im Einzelnen produziert, kann das Virus im Kern, Zytoplasma oder an der Zellmembran im Zuge einer Knospung zusammengefügt werden. Behüllte Viren finden ihr Rohmaterial aus der Nucleus-, Endoplasmatischen Retikulum (ER)- oder Zellmembran. Dabei werden die befallenen Zellen zerstört und der Zellstoffwechsel verändert [9, 10].

1.2 Die virale Infektion

Je nach Verlauf kann eine Infektion in drei verschiedene Formen unterteilt werden: akut, chronisch persistierend und latent. Beim Symptomenstatus unterscheidet man zwischen apparter/symptomatischer und inapparter/asymptomatischer Infektion. Den Prozentsatz der Symptomatischen bezeichnet man als Manifestationsindex. Die Ätiologie, weshalb im Einzelfall eine Manifestation per se auftritt oder nicht, ist weitgehend unklar. Ein Virus kann sowohl einen lokalen als auch einen systemischen Verlauf auslösen [9,11].

Die akute Infektion weist folgende Eigenschaften auf: a-/symptomatisch, lokal oder systemisch, zeitlich begrenzt, Viruselimination durch Antikörperbildung mit Gedächtnisfunktion [9, 11].

Eine Persistenz gliedert sich in eine chronische und eine latente Persistenz. Eine Chronifizierung zeigt sich meist nach unvollständiger akuter Eradikation. Eine geringe Viruslast bleibt übrig und hält sich lange Zeit a- bzw. oligosymptomatisch mit antiviraler Immunaktivität konstant, bis es entweder zum Versagen des Immunsystems (Humanes Immundefizienz-Virus: HIV) bzw. zu Spätschäden (Leberzirrhose bei Hepatitis C) kommt [9, 11].

Bei Latenz besteht eine lebenslange Infektion ohne Symptome und Nachweisbarkeit. Lediglich das Virusgenom bleibt erhalten. Symptomatische Rezidive mit viraler Reaktivierung unter Immunschwächung sind möglich [9, 11].

1.2.1 Ausbreitung

Bleibt das Virus an der Eintrittspforte, spricht man von lokaler, breitet es sich aus, von systemischer Infektion. Als Eintrittspforten dienen sämtliche Körperöffnungen wie Mundhöhle, Nasen-Rachen-Raum, Ohren, Genitaltrakt sowie Haut, Konjunktiven, Insektenstiche, Verletzungen oder der Gastrointestinaltrakt. Hier kommt es zur lokalen Infektion mit weitergehendem Befall der loko-regionären Lymphknoten und gelegentlichem Invadieren in Nervenendigungen. Bei Erkältungskrankheiten wird vorwiegend respiratorisches Epithel (Pharynx, Trachea, Bronchien), im Sinne einer lokalen Infektion, befallen. Manche Erkältungs-Viren breiten sich jedoch gelegentlich lympho-, hämato- oder neurogen aus [11, 15].

Nach dem Lymphknotenbefall gelangt das Virus im Sinne einer primären Virämie bei systemischer Infektion in die Blutbahn und befällt Endothel bzw. Knochenmark. Darin repliziert es sich und setzt eine sekundäre Virämie in Gang, welche zum hämatogenen und gelegentlich neurogenen Organbefall führt und den Tropismus des Virus preisgibt.

Die Ausscheidung kann, je nach Organbefall, über Speichel, Bläschen, Nasen- und Rachensekret, Urin, Stuhl, Sperma, Genitalsekret oder Muttermilch erfolgen [9, 11].

1.2.2 Pathogenität

Pathogenität wird definiert als die Fähigkeit, eine Krankheit auszulösen. Die Virulenz gibt das Schadensausmaß der Infektion an. Virulenzfaktoren bestimmen die Virulenz, sie sind die Bausteine davon. Manche Virusspezies derselben Virusart weisen erhebliche Differenzen in der Virulenz auf. So war die spanische Grippe mit dem H1N1 Subtyp wesentlich virulenter als die asiatische Grippe (H2N2), beide derselben Art Influenza A.

Tropismus

Welche Spezies ein Virus in der Lage ist, zu infizieren, gibt das Wirtsspektrum an, die bevorzugten Organe der Organotropismus. Diese Organspezifität ist meist abhängig von den zum Andocken nötigen Rezeptoren. Manche Viren sind diesbezüglich sehr breit

aufgestellt, andere bevorzugen nur ein spezifisches Organ. Je immun-defizienter ein Organismus ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Organe befallen werden. Neurotrope Viren haben die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, dies nennt man Neuro-Invasivität [11, 16].

Zytopathischer Effekt

Den Schaden, den der Organismus von der Infektion nimmt, wird zum einen von den direkten Auswirkungen der Viren auf die Zellen, zum anderen von der Aktivität des Immunsystems bestimmt. Manche Viren fügen ihren Wirtszellen keinen sichtbaren Schaden zu, andere führen zu typischen Veränderungen bis hin zum Zelltod. Diese in Zellkulturen histologisch sichtbaren Veränderungen nennt man zytopathischen Effekt (CPE). Wichtige Manifestationen hierbei sind die Zellabkuglung, Einschlusskörperchen, Riesenzell-/Synzytienbildung und die Apoptose [11].

1.2.3 Immunantwort

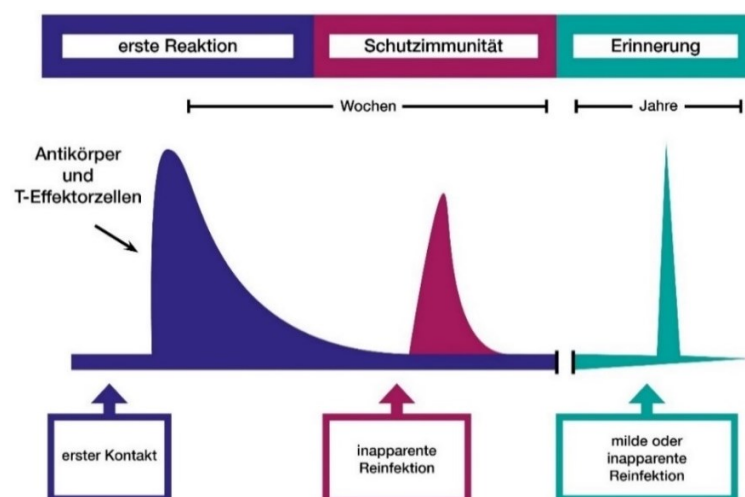
Versucht ein Virus in den Körper einzudringen, ist es zuallererst den primären Barrieren des angeborenen, unspezifischen Immunsystems ausgesetzt. Zu diesen zählen physikalische, chemische und biologische Einrichtungen wie z.B. die Säure des Magens, die Schutzfunktion der Haut und deren Mikrobiom oder Reflexe, wie das Niesen und Husten. Ist das Virus eingedrungen, erwarten es sowohl die humoralen Bestandteile der natürlichen Resistenz (Komplementsystem, Lysozym, Interferone, Zytokine) als auch zelluläre, in erster Linie die neutrophilen Granulozyten. Die Neutrophilen erkennen durch Komplementfaktoren und Antikörper opsonierte Antigene und phagozytieren diese. Natürliche Killerzellen (NK) erkennen Zellen ohne körpereigenen Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) und führen zur Zytolyse. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Hierbei werden Monozyten aktiviert und diese zu Makrophagen weiterentwickelt. Das Mannose-Bindungsprotein (MBP) zählt durch seine unspezifische Bindung an spezielle Antigene auch zum angeborenen System. Weiter dazu zählen die Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf Phagozyten, welche die sog. Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) von Erregern erkennen und gegen diese eingreifen [13]. Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen zählen zu den antigenpräsentierenden Zellen (APC) und sind somit die Schnittstelle zwischen spezifischem und unspezifischem Immunsystem. Erreger werden phagozytiert und deren

Antigene auf MHC I und II Molekülen präsentiert. APC, welche mit MHC I arbeiten, werden von zytotoxischen T-Suppressorzellen [CD (Cluster of differentiation)-8-T-Lymphozyten] erkannt und destruiert. MHC II tragende Zellen veranlassen in Kooperation mit CD-4-T-Helferzellen die Aktivierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen eine Antikörperbildung gegen dieses bestimmte Antigen. Die Antikörper opsonieren den Erreger, welcher wiederum vom Makrophagen eliminiert und präsentiert wird. Somit stellt das Immunsystem einen möglichst effizienten Ablauf der Erregerbekämpfung bereit, indem diese Kaskade losgetreten wird. Das wird als primäre Immunantwort bezeichnet [11-14, 16].

1.2.4 Antikörper und Immunologisches Gedächtnis

B-Zellen sezernieren primär Antikörper vom IgM (Immunglobulin) -Typ, welche recht unspezifisch und ab den ersten Tagen einer Infektion im Blut detektierbar sind. Bei Kontakt mit einem Antigen differenzieren sich die B-Lymphozyten einerseits zu monoklonalen Antikörper produzierenden Plasmazellen und zu Gedächtniszellen (B- und T-Gedächtniszellen). Plasmazellen beginnen ab ca. einer Woche Antikörper vom IgG Typ zu sezernieren. Kommt es zu einer Zweitinfektion mit demselben Erreger, reagieren die Gedächtniszellen und setzen sofort eine Kaskade mit verstärkter Immunglobulinproduktion in Gang. Dadurch verläuft die Erkrankung in den meisten Fällen stumm (Sekundärreaktion). Zusätzlich spezialisieren sich die B-Zellen im Sinne einer Affinitätsreifung auf die genauere Erkennung des Antigens. Damit steigert sich die Effizienz und Haltbarkeit der Antikörper (Booster-Effekt) [21].

Abbildung 1: Das immunologische Gedächtnis



1.2.5 Abwehrschäden und virusinduzierte Autoimmunität

Schäden entstehen einerseits durch das Virus per se und durch das Immunsystem. Für typische Krankheitssymptome wie Fieber und Myalgien sind Zytokine wie TNF (Tumornekrosefaktor)- α und IL (Interleukin)-1 verantwortlich. Zweiteres regelt den Temperatur-Sollwert nach oben und es kommt im Zuge einer Prostaglandin-Produktion zur regulierten Hyperthermie [17]. Liegt eine überschießende Zytokin-Ausschüttung vor, spricht man von einem Zytokinsturm. Dieser tritt z.B. im Rahmen von hochvirulenten Infektionen oder dem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) auf [18]. Zum Teil wird auch gesundes Gewebe von NK- und zytotoxischen T-Zellen angegriffen.

Virale Infektionen können durch Dysregulation im Immunsystem Autoimmunkrankheiten auslösen, indem Antikörper eigenes Gewebe angreifen. Dies geschieht durch die Ähnlichkeit von Peptidsequenzen von Erreger- und Wirtszellen (molekularer Mimikry) [19]. Dieser Vorgang kann, bei Ähnlichkeit zu Neuronen, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) auslösen [20].

Außerdem können durch die Stimulation von toll-like receptors (TLR) Entzündungsmediatoren freigesetzt und Antigene auf nicht-APCs wie Kardiomyozyten über MHC II präsentiert werden, was in diesem Fall, wiederum über CD-4-Zellen zur Autoantikörperbildung führt [11, 21].

1.2.6 Prophylaxe, Immunisierung und Therapie

Bestimmte Tätigkeiten und Substanzen können helfen, einer Viruserkrankung zu entgehen. Prophylaktisch kann die Exposition gemieden werden. Aus Sicht der Hygiene ist eine chemische (Alkohol, Halogene, Aldehyde) und physikalische (thermisch, mechanisch, Strahlung) Desinfektion sinnvoll, um die Erregerlast zu reduzieren.

Immunologisch bringt eine Immunisierung den größten Benefit [16]. Die Vakzinologie nutzt die Eigenschaft des immunologischen Gedächtnisses. Impfungen werden in eine aktive und passive Form eingeteilt.

Bei der passiven Immunisierung werden dem bereits erkrankten Patienten Serum-Immunglobuline direkt verabreicht. Dazu werden entweder homologe, menschliche oder

heterologe, tierische (z.B. Pferd, Rind) Antikörper verwendet. Der Schutz tritt sofort ein. Der intrauterine Übergang von mütterlichen Antikörpern auf das Kind zählt somit auch zu den passiven Verfahren.

Bei der aktiven Form kommt das immunologische Gedächtnis zum Tragen. Grundlage sind Lebend- und Totimpfstoffe. Die Basis von Lebendimpfstoffen stellen non-virulente Viren dar, welche ihre Pathogenität in vitro durch zufällige Mutationen verloren haben. Der Impfling durchmacht eine stille Feiung, d.h. eine inapparente Infektion mit darauffolgender Immunität. Exempel für Lebendimpfstoffe sind Masern, Mumps und Röteln [11].

Das Gegenstück stellt die Totimpfung dar. Hierbei werden entweder abgetötete Viren, oder spezielle Untereinheiten derer verwendet [11]. Nicht replikationsfähige virale Vektoren, DNA-, RNA- und Nanopartikel-Impfstoffe gehören in Bezug auf SARS-CoV-2 auch zu den Totimpfstoffen [22, 23].

1.2.7 Antivirale Therapie

Je nach Indikation können virale Infektionen medikamentös behandelt werden. Diese antiviralen Pharmaka können selektiv bis breit aufgestellt sein. Virostatika zerstören nicht ihr primäres Pathogen, sondern sie hemmen die Vermehrung. Deshalb ist der größte Benefit der antiviralen Behandlung im Frühstadium einer Viruserkrankung zu erwarten [161]. Viruzide hingegen töten den Erreger ab und befinden sich in Desinfektionsmitteln. Angriffspunkte stellen sämtliche Schritte im viralen Lebenszyklus dar. Adsorption, Penetration, Uncoating, Replikation (über Polymerasehemmung), Proteinsynthese und Ausschleusung können beeinflusst werden. Nebenwirkungen treten zum Teil erhebliche auf, wenn z.B. neben viralen Polymerasen auch zelluläre Polymerasen gehemmt werden. Deshalb ist der Einsatz von Virostatika sorgfältig abzuwägen [24].

2 SARS-CoV-2

Das neuartige Virus, den Coronaviren zugehörig, SARS-CoV-2, löste Ende 2019 eine weltweite Pandemie aus, ausgehend von der Stadt Wuhan in China. Einigen Studien zufolge ist der zoonotische Übertritt auf den Menschen auf Fledermäuse zurückzuführen [41, 42].

2.1 Einteilung und Charakteristika der Coronaviren

Coronaviren (CoVs) gehören zur Unterfamilie der Orthocoronavirinae, der Familie der Coronaviridae, der Ordnung Nidovirales. Die Unterfamilie gliedert sich in vier Gattungen: das Alpha- (Alpha-CoV), Beta- (Beta-CoV), Gamma- (Gamma-CoV), und Deltacoronavirus (Delta-CoV) [23, 28]. Coronaviren sind umhüllte, pleomorphe Viren mit einem typischen Kranz aus Spikes auf ihrer Oberfläche, bestehend aus S-Protein. Diese elektronenmikroskopisch sichtbaren Spikes verleihen den Coronaviren ihren Namen („corona“ = Kranz, Krone). Diese Viren tragen ein (+) ssRNA-Genom in sich [26, 27].

Alpha- und Beta-CoVs können Säugetiere infizieren, einschließlich Fledermäuse, Katzen, Schweine, Mäuse und Menschen [30]. Gamma- und Deltacoronaviren infizieren charakteristischerweise Vögel, können aber auf Säugetiere übergehen [31].

Das Wissen über die Verantwortlichkeit der Coronaviren für die klassische Erkältung ist seit über 50 Jahren bekannt. Sieben Coronavirus-Stämme, den Alpha- und Beta-CoVs zugehörig, sind humanpathogen. HCoV-229E und HCoV-NL63 (HCoV = Human Corona Virus) stellen den bekannt humanpathogenen Teil des Alpha-Stammes dar [32, 33]. Die humanpathogenen Viren des Beta-Stammes inkludieren HCoV-OC43, HCoV-HKU1 und die drei Bekanntesten SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 [23].

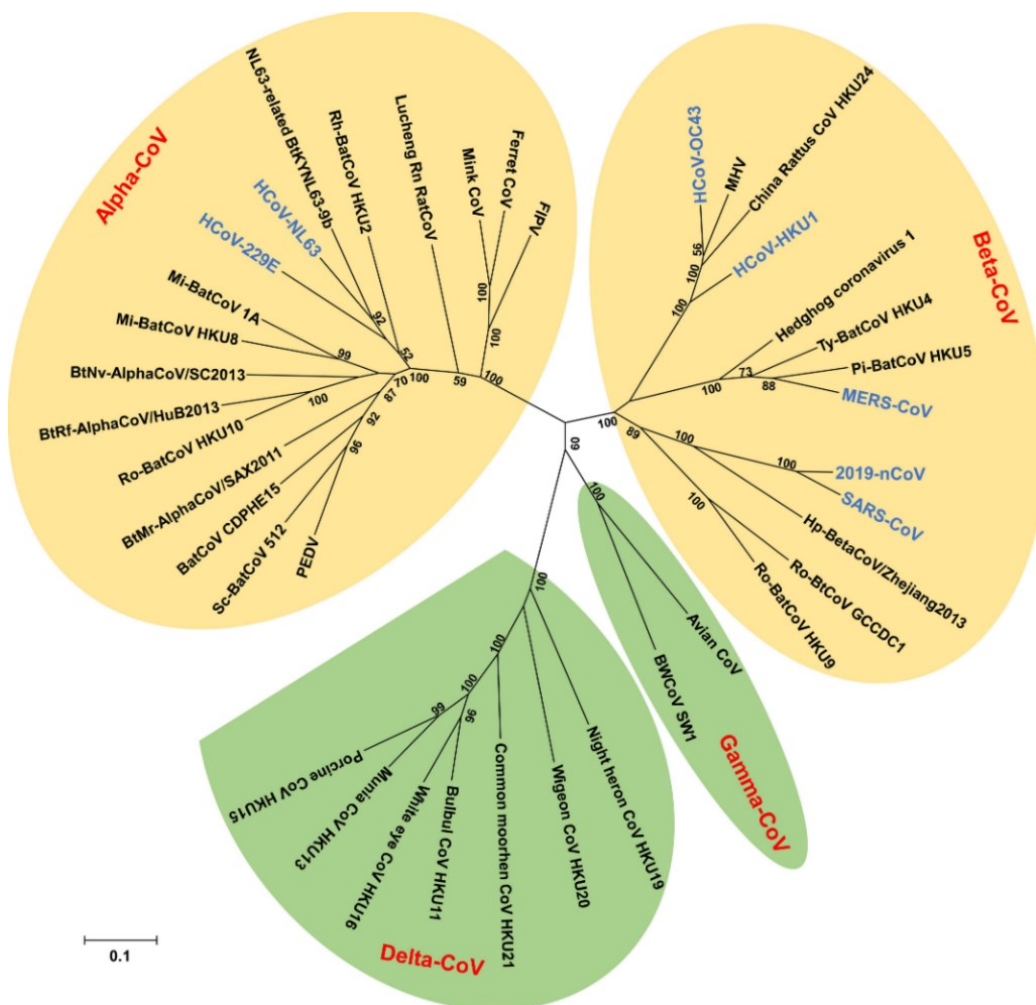
Die vier als HCoV deklarierten Stämme sorgen lt. Kim et al. [34] für 14% der milden Infektionen der oberen Atemwege in der Wintersaison in Korea. Platz 1 belegt das respiratorische Synzytialvirus (RSV) mit 50%, Platz 2 Rhinoviren mit 20% [34]. Im Ausnahmefall können die tieferen Atemwege infiziert werden [35]. Im Gegensatz zu den HCoVs sorgen SARS- [37], Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV [36] und SARS-CoV-2 [38] neben regulären, z.T. schweren Pneumonien auch für die Infektion und im Zuge dessen für das Versagen weiterer Organe bis hin zum Tod [36-38]. SARS-CoV-2

hat eine genetische Ähnlichkeit von 82% mit SARS-CoV und eine 50-prozentige Genom-Übereinstimmung mit MERS [142].

Das natürliche Reservoir der SARS-CoVs bzw. SARS-related CoVs (SARSr-CoV) ist eine chinesische Fledermausart, *Rhinolophus sinicus* [39]. Diese Viren können die Artenbarriere sporadisch überschreiten und haben dadurch in den letzten 20 Jahren für drei zoonotische Ausbrüche (SARS, MERS, SARS-CoV-2) gesorgt. MERS hat seinen Ursprung aller Wahrscheinlichkeit nach in Fledermäusen, mit dem Zwischenwirt Kamel. Als Rezeptor nutzt es die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) [45-47].

Hu et al. identifizierten 2017 drei SARSr-CoVs aus Fledermäusen, welche, wie SARS-CoV-2, an den humanen ACE-2 Rezeptor andocken können. Dies zeigt die Möglichkeit zukünftiger Zoonosen [29, 40].

Abbildung 2: Der phylogenetische Stammbaum der Coronaviren



Quellenangabe: Wang et al. [23]

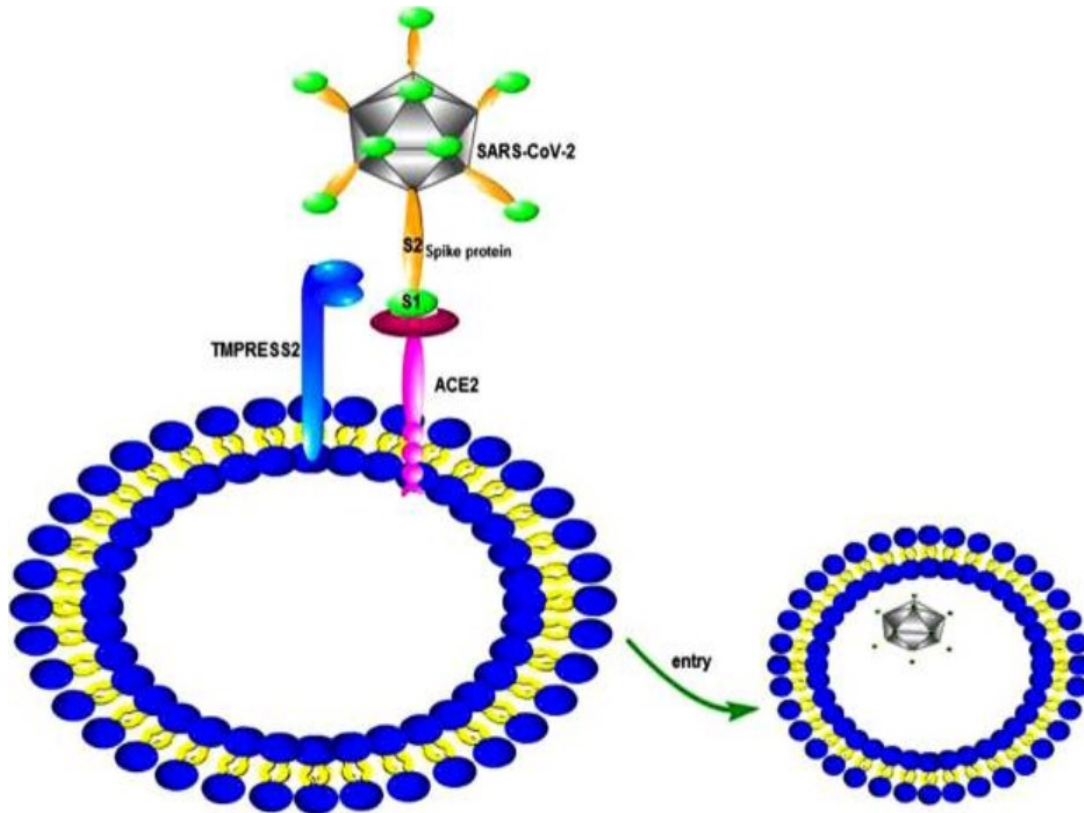
2.2 ACE-2 Rezeptor

Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE-2) vermittelt in Kombination mit der Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) den Zelleintritt für SARS-CoV-2 [29, 41, 43, 44]. ACE-2, eine Zink-Metalloproteinase und Transmembranprotein, stellt eine carboxyterminale Dipeptidylpeptidase (DPP) dar [48].

Physiologisch reguliert ACE-2 den Blutdruck durch die Hydrolyse von Angiotensin II zum vasodilatativen Angiotensin 1-7 [50]. Somit stellt es den Gegenspieler vom Blutdruck-erhöhenden ACE-1 dar [55].

Die TMPRSS2 spaltet das S-Protein von SARS-CoV-2, was die Fusion des Virus mit der Zellmembran erleichtert [51, 52]. Ein Spike gliedert sich in eine globuläre S1 und eine membranständige S2 Domäne. Für die Adsorption an die Zellmembran ist die S1-Domäne zuständig [53]. Den respiratorischen Hauptsymptomen von COVID-19 zufolge werden ACE-2 und TMPRSS2 vorwiegend pulmonal exprimiert. Hamming et al. beschreiben die höchste Rezeptordichte in der Lunge, den Gefäßen und im Herz [132]. Zou et al. weisen die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 nicht nur in der Lunge nach, sondern auch in Ösophagus, Niere und Ileum [54]. Dies gilt auch für Leber, Colon, Gehirn und Gallenblase. Die klinische Manifestation hängt somit von Dichte und Verteilung der ACE-2/TMPRSS2 Einheiten, und im Zuge dessen von der spezifischen Organinfektion ab [51, 55-57].

Abbildung 3: Die Struktur des ACE-2 Rezeptors



Quellenangabe: adaptiert aus Dong et al. [51]

2.3 Übertragung

Die häufigste Übertragungsform des SARS-CoV-2 ist, stand Dezember 2020, die Tröpfcheninfektion. Die vom Erkrankten gebildeten Aerosole gelangen über den Respirationstrakt in den Wirt und infizieren diesen [59, 60]. Im Umkreis von 1.5 m herrscht laut Liu et al. eine erhöhte Aerosoldichte. Eine konsekutiv erhöhte Infektiosität ist nicht auszuschließen [61]. Daten zu Größe, Überlebenszeit und Viruslast der Aerosole sind vorhanden [69, 72]. Wie lange diese Aerosole zu einer Infektion führen können und welcher Viruslast es bedarf, ist ungeklärt [70, 71]. Bildungswege der Aerosole sind das Atmen, Sprechen, Schreien, Singen, Niesen oder Husten. Letztere zwei führen zur Bildung besonders großer Aerosolmoleküle. Eine hohe Sprach-Lautstärke begünstigt die Bildung von Tröpfchen [59-62]. Geschlossene Räume stellen zusätzlich ein Risiko für eine Infektionsübertragung dar. Große Räumlichkeiten und Belüftung wirken einer Infektion entgegen [63]. Beispiele für Risikobereiche sind Chöre oder fleischverarbeitende Werke. Chöre stoßen durch den lauten Gesang viele Aerosole aus. In fleischverarbeitenden Werken muss durch den vorhandenen Hintergrundlärm laut gesprochen werden. Außerdem

werden durch die körperlich schwere Arbeit die gebildeten Aerosole vermehrt tief eingeatmet. Sowohl die erhöhte Aerosolproduktion als auch die verstärkte Atmung begünstigen eine Infektion [64, 65]. Je weniger Symptome infizierte Personen zeigen, desto geringer fällt die Übertragung aus [66].

2.4 Infektionskinetik

Die Krankheitsübertragung wird quantitativ an der Reproduktionszahl gemessen. Diese gibt an, wie viele Menschen eine infizierte Person durchschnittlich ansteckt. Systematische Reviews haben einen R_0 -Wert von rund 3 berechnet. Dieser Wert wird beeinflusst von Präventionsmaßnahmen oder dem Immunitätszustand der Bevölkerung. Je mehr Maßnahmen vorbeugend getroffen werden und je höher die Durchseuchung in der Bevölkerung ist, desto kleiner wird der R_0 -Wert [67].

Die Inkubationszeit beträgt im Median 5 Tage mit einem 95% Konfidenzintervall von bis zu 15 Tagen. Dies bedeutet, dass in 95% der Fälle von der Infektion bis zum Auftreten erster Symptome bis zu 15 Tage vergehen [68].

Oran et al. geben einen Manifestationsindex von 55-60% an. Dies bedeutet, dass 40-45% der infizierten Personen keine Symptome aufweisen, bis zu 60% hingegen sind symptomatisch [66, 73]. Eine besondere Mutation des SARS-CoV-2 Genoms scheint mit asymptomatischen Prozessen einherzugehen. Dieser mutierte Virusstamm scheint weniger virulent zu sein. Ebenso wird eine verminderte Übertragungskapazität beschrieben [74].

2.5 Symptome und Verlauf

Die Symptomatik von COVID-19 PatientInnen kann recht heterogen ausfallen. Die prominentesten Symptome sind im Folgenden aufgelistet. Unterschieden werden in dieser Arbeit zwei verschiedene Erhebungen. Bei der ersten Erhebung handelt es sich um Daten aus dem deutschen Meldewesen, veröffentlicht vom Robert-Koch-Institut (RKI). Diese inkludieren sowohl hospitalisierte als auch nicht hospitalisierte PatientInnen [78]. Die zweite Datenerhebung ergibt sich aus einer chinesischen Meta-Analyse [77] sowie einer

chinesisch-europäischen multizentrischen Studie [80]. Diese zeigen die Prävalenzen von Hospitalisierten und somit schwererem Krankheitsverlauf.

Tabelle 1: Symptome einer SARS-CoV-2 Infektion mit Prävalenzangaben. Symptom-Prävalenzen je nach beobachtetem PatientInnenkollektiv

Symptom	Deutschland (gesamtes Kollektiv) [78]	China, Europa (Hospitalisierte) [77, 80]
Fieber	29%	78%
Husten	40%	58%
Abgeschlagenheit	keine Angabe (k.A.)	34%
Rhinorrhoe	26%	1%
Pneumonie	1%	20%
Anosmie/Ageusie/Dysgeusie	21%	32%
Myalgien	k.A.	22%
Dyspnoe	k.A.	20%
gastrointestinale Symptome (Nausea, Diarrhö)	k.A.	6%

Quellenangabe: Meta-Analyse von Zhu et al. [77], Daten des deutschen Meldewesens des Robert-Koch-Instituts (RKI) [78] und eine multizentrische Studie von Qiu et al. [80].

Die heterogenen Prävalenzen der Symptome ergeben sich durch die unterschiedliche Erhebung der klinischen Beschwerden. Das RKI gibt eine Übersicht der Prävalenzen aller Erkrankten [78]. Zhu et al. und Qiu et al. hingegen bilden die Prävalenzen der Symptome bei Hospitalisierten ab [77, 80]. Aus diesem Grund ergibt sich ein deutlich höheres Aufkommen von Fieber und Pneumonien im hospitalisierten Kollektiv. Außerdem wurden zum Zeitpunkt jener Datenerhebungen [77, 80] vorwiegend schwere pneumonische Verläufe inkludiert, da leicht Formen ungetestet blieben. Im Sinne eines *Selection bias* wurden lediglich Erkrankte mit Lungeninfiltrat im Thoraxröntgen getestet und die Pneumonie-Prävalenz somit erhöht. Die Prävalenzen sollten deshalb immer kritisch, mit Einbeziehung sämtlicher Gesichtspunkte, interpretiert werden.

Überlappungen lassen sich trotzdem identifizieren. Die häufigsten Symptome stellen Fieber und Husten dar [75, 76, 79]. Anosmie und Dysgeusie treten zudem häufig auf, sowohl in Kombination mit anderen Symptomen als auch isoliert [80]. Weitere Symptome werden ohne Prävalenzen angeführt. Hierzu zählen beispielsweise Hals- und Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Lymphadenopathien, Konjunktivitis, Hautausschlag und Apathie.

Eine Meta-Analyse aus China gibt eine Häufigkeit von 81% für milde Verläufe an [5]. Diese sind definiert durch keine, oder lediglich eine milde Pneumonie mit physiologischer Sauerstoffsättigung. Dyspnoe und Hypoxie, also ein schwerer Verlauf, tritt in 14% auf. Hospitalisiert werden 10%, davon werden 14% intensivpflichtig [78]. Die Letalität beträgt in einer großen Metaanalyse 2,3% [5].

2.6 Systemische Auswirkungen

Wie im Kapitel des ACE-2 Rezeptors beschrieben, beschränkt sich eine SARS-CoV-2 Infektion nicht nur auf den Respirationstrakt. Aufgrund der Expressionsverteilung des Rezeptors können auch das Endothel, Herz, Leber-/Gallengangsystem, Gastrointestinal (GI)-Trakt, Niere oder Gehirn infiziert werden [51, 54-57]. Im Folgenden werden die jeweiligen Organsysteme mit ihrer klinischen Symptomatik beschrieben.

2.6.1 Respirationstrakt

Respiratorische Symptome der SARS-CoV-2 Infektion stellen Husten, Dyspnoe oder Rhinorrhoe dar. In schweren Fällen kann es zu einem Beklemmungsgefühl in der Brust sowie zu schwerer Hypoxie kommen. Die klassischen COVID-19 Symptome entstehen durch die Expression der ACE-2 Rezeptoren im respiratorischen Epithel und Lungenparenchym [127].

Zelluläre Ebene

Die schnelle Replikation von SARS-CoV-2 im genannten Gewebe führt zu den respiratorischen Auswirkungen [81, 82]. Hierbei kommt es zu einer direkten Schädigung des Lungengewebes mit einer pathologisch erhöhten Immunreaktion des Erkrankten. Infizierte pulmonale und respiratorische Epithelzellen werden durch eine erhöhte Zytokinproduktion (TNF, IL) geschädigt. Die Schädigung dieser Zellen begünstigt eine Hypoxie. Je mehr Zytokine gebildet werden, desto schwerer fällt die Symptomatik aus [83].

Surfactant-produzierende Typ II Pneumozyten werden durch die starke Entzündungsreaktion bei Patienten mit ARDS geschädigt. Dies führt zu einer Veränderung des Surfactant Haushaltes [84].

Außerdem gehen die alveolären Zellpopulationen durch die Freisetzung der Viren und die konsekutive Immunreaktion zugrunde (Pyroptose). Die alveoläre Basalmembran wird von Zelldebris (bestehend aus toten Zellen, Fibrin und aktivierten Komplementfaktoren) bedeckt und hyaline Membranen entstehen. Dadurch reduziert sich die Diffusionskapazität für Sauerstoff und Kohlenmonoxid, was eine Hypoxie begünstigt [94].

Die ACE-2 Rezeptoren werden zudem virusbedingt herunterreguliert. Dies führt zu erhöhter Gefäßpermeabilität mit dem Risiko eines Lungenödems. Außerdem können sich neutrophile Granulozyten im Gewebe ansammeln. Diese Aspekte führen wiederum zu einer reduzierten Lungenfunktion [85].

Mikrovaskuläre Thrombosen

Eine weitere COVID-19 induzierte pulmonale Pathologie stellen Mikrothrombosen dar. Pathophysiologisch spielen die Endothelschädigung, die Aktivierung des Komplementsystems, sowie eine erhöhte Thromboseneigung eine Rolle [86]. Diese treten in Formen auf, die einer thrombotischen Mikroangiopathie ähneln [89]. Ein erhöhter D-Dimer Spiegel ist bei ARDS PatientInnen mit einem schlechten Outcome assoziiert. Dies könnte in diesem Zusammenhang hinweisend auf ein kardiovaskuläres Geschehen, im Sinne der mikrovaskulären Thromben, sein [87]. Das D-Dimer kann bei Infektionen, Schwangerschaft oder Tumoren erhöht sein. Aus diesem Grund weist es eine sehr geringe Spezifität auf. Eine Erhöhung dieses Laborwertes bestätigt keine thrombotischen Vorgänge, kann jedoch einen Hinweis darauf geben. In diesem Fall sollte immer im klinischen Kontext interpretiert werden [88].

„Happy“ Hypoxie

Ein weiteres pulmonales Phänomen, welches bei COVID-19 PatientInnen beobachtet wird, ist die sogenannte *happy* oder *stille Hypoxie*. Hierbei handelt es sich um eine symptomlose arterielle Hypoxie. Bildgebend können Pathologien im Sinne eines moderaten Lungenödems nachgewiesen werden. Jene PatientInnen verspüren keine bzw. kaum Atembeschwerden. Sie können jedoch rasch respiratorisch dekompensieren [89].

Diagnostisch sollte die Hypoxie durch eine Blutgasanalyse festgestellt werden, um den genauen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) zu erfassen. Ein Pulsoximeter misst die

Sauerstoffsättigung (SpO_2), welche trotz Hypoxie physiologische Werte annehmen kann. Dies rührt durch eine Linksverschiebung der Oxyhämoglobinkurve. Durch Hyperventilation wird eine respiratorische Alkalose erzeugt. Der basische Blut pH-Wert erhöht die Affinität des Sauerstoffes zum Hämoglobin und erklärt die physiologischen Werte der Sättigung am Pulsoximeter [90].

Pathophysiologisch ergibt sich die Hypoxie durch die Kombination verschiedener Mechanismen.

Die intrapulmonale Shuntbildung stellt eine Ursache der „Happy“ Hypoxie dar. Hierbei kommt es durch Surfactantmangel und interstitielles Lungenödem zum Kollaps von Alveolen und zur Bildung von Atelektasen. Es entstehen arterio-venöse Kurzschlüsse, sprich Rechts-Links-Shunts [91].

Ein weiterer Mechanismus ist das Versagen der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (des sogenannten Euler-Liljestrand-Mechanismus). Es kommt zu einem pathologischen Ventilations/Perfusions-Quotienten. Minderbelüftete Areale werden trotzdem perfundiert. Die Sauerstoffausbeute wird dadurch reduziert. Verantwortlich für das Versagen dieses Effektes sind Entzündungsmediatoren. Endogene vasodilatative Substanzen wie Prostaglandine, Zytokine und Bradykinin, werden freigesetzt und verhindern die reflektorische Vasokonstriktion [92].

Villadiego et al. beschreiben zudem eine ACE-2 Rezeptor Expression auf den Typ I Zellen des Glomus caroticum an der Aufzweigung der Arteria carotis communis. Diese detektieren den Sauerstoffgehalt im Blut. Eine Infektion dieser Zellen würde die symptomlose Hypoxie aufgrund des Defektes der Sauerstoffsensoren erklären [109].

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)

Ein weiteres COVID-19 induziertes, polyätiologisches Krankheitsbild stellt das ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), die sogenannte Schocklunge, dar. Diese lebensbedrohliche Pathologie präsentiert sich durch eine Oxygenierungsstörung mit Lungenödem. Die Betroffenen werden meist beatmungspflichtig und sind einer erhöhten Letalität ausgesetzt.

Die Ursachen sind multifaktoriell. Beispiele dafür sind eine Pneumonie, Sepsis, Infektion oder Aspiration, welche zu einem diffusen Alveolarschaden führen. Laut Wu et al.

entwickelten 42% der PatientInnen mit bestehender COVID-19 Pneumonie in Wuhan ein ARDS [93, 95].

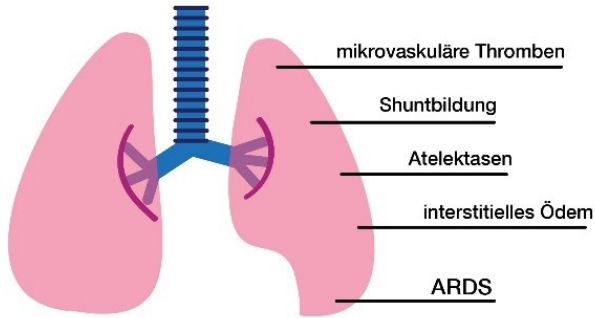
In der Berlin-Definition des ARDS sind klinische, laborchemische, radiologische und atemmechanische Gesichtspunkte mitinbegriffen. Klinisch präsentieren jene PatientInnen eine rasch progrediente Verschlechterung der Atemfunktion. Laborchemisch definiert sich ein ARDS durch einen Horowitz-Quotienten von maximal 300 mmHg. Dieser gibt den Schweregrad der Oxygenierungsstörung an. Er wird durch das Verhältnis von PaO₂ und Inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO₂) berechnet. Radiologisch müssen beidseitig auftretende Infiltrate vorhanden sein, welche nicht durch einen Pleuraerguss, Raumforderung oder Atelektase erklärt werden können. Atemmechanisch muss eine respiratorische Insuffizienz vorliegen, welche weder durch eine kardiale Ätiologie noch durch einen Volumenüberschuss zustande kommt [96].

Pathophysiologisch werden 3 Phasen unterschieden: die exsudative, die proliferative und die fibrotische Phase. In der exsudativen Phase kommt es, wie im Unterkapitel zur *Zellulären Ebene* erläutert, zum Verlust der Basalmembran, zur Akkumulation von neutrophilen Granulozyten im Gewebe und zur Bildung eines interstitiellen Ödems. Diese erste Phase dauert circa eine Woche an. In der proliferativen Phase beginnt ab Tag 3 die Fibrosierung, sowie die Entstehung von kapillären Mikrothromben. Zellen proliferieren reaktiv, besonders Pneumozyten und Fibroblasten. Ab Tag 7 beginnt die fibrotische Phase, welche das Krankheitsbild mit einer generalisierten Fibrose und verdickten Kapillarmembranen abschließt.

Gattinoni et al. beschreiben ein COVID-19 assoziiertes ARDS als ein atypisches Krankheitsbild, verglichen mit dem klassischen ARDS. Der größte Unterschied besteht in der Lungencompliance der COVID-19 PatientInnen. Diese bleibt, im Gegensatz zum klassischen ARDS, im physiologischen Bereich [97-99].

Abbildung 4: Grafische Zusammenfassung der COVID-19 induzierten Auswirkungen auf den Respirationstrakt

HYPOXIE



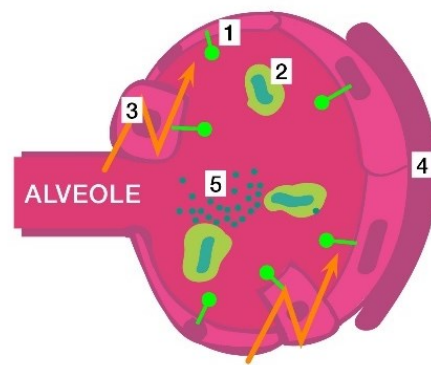
1. ACE-2 Rezeptoren auf den Epithzellen

2. Akkumulation von neutrophilen Granulozyten

3. Zerstörung von Typ II Pneumozyten, Surfactant Mangel

4. Verdickte Basalmembran

5. Zytokinausschüttung



Quellenangabe: eigene Darstellung

2.6.2 Hämatologisches System

Eine SARS-CoV-2 Infektion zeigt einen starken Zusammenhang mit thrombotischem Geschehen. Diese reichen von mikrovaskulären Thrombosen bis hin zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) mit Endorganschäden [115].

Pathophysiologie der Thrombose-Entstehung bei Infekt

Pathophysiologisch erklären sich die Auswirkungen durch die sogenannte Immun-Thrombose bzw. Thrombo-Inflammation. Die Invasion eines Erregers kann die Produktion von Tissue Factor (TF) induzieren. In Kombination mit der Immunreaktion des Wirtes, welche die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine beinhaltet, wird die intrinsische Gerinnungskaskade aktiviert. Das Komplementsystem spielt ebenso eine verstärkende Rolle der Aktivierung der intrinsischen Gerinnung. Das Zusammenspiel dieser pathophysiologischen Faktoren kann zu einer Verbrauchskoagulopathie führen [81, 86, 116].

Eine weitere Rolle in der Genese der Thrombenbildung bei COVID-19 spielen der Zytokinsturm, die Beteiligung der Komplementkaskade, das Antiphospholipid-Syndrom (APL-S), die Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)-Dysregulation und das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS). Pathologien gehen sowohl mit Thrombenbildung als auch Blutungsneigung einher [86]. Das thrombotische Risiko von COVID-19 überwiegt meist über die Blutungsneigung [106].

Labor

Quantitativ weisen 69-90% der Hospitalisierten eine Lymphopenie auf. Eine Häufung von Leukozytosen mit Linksverschiebung (Neutrophilie) wurde ebenso beobachtet. Thrombopenien treten mit einer Häufigkeit von 5-36% auf [127].

Laborchemisch äußern sich die thrombogenen Effekte durch eine Erhöhung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktor VIII. Gleichzeitig geht eine gestörte Gerinnung mit Blutungsneigung mit moderater Erhöhung der Prothrombinzeit (PZ) sowie der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) einher [121, 127].

Antiphospholipid-Syndrom

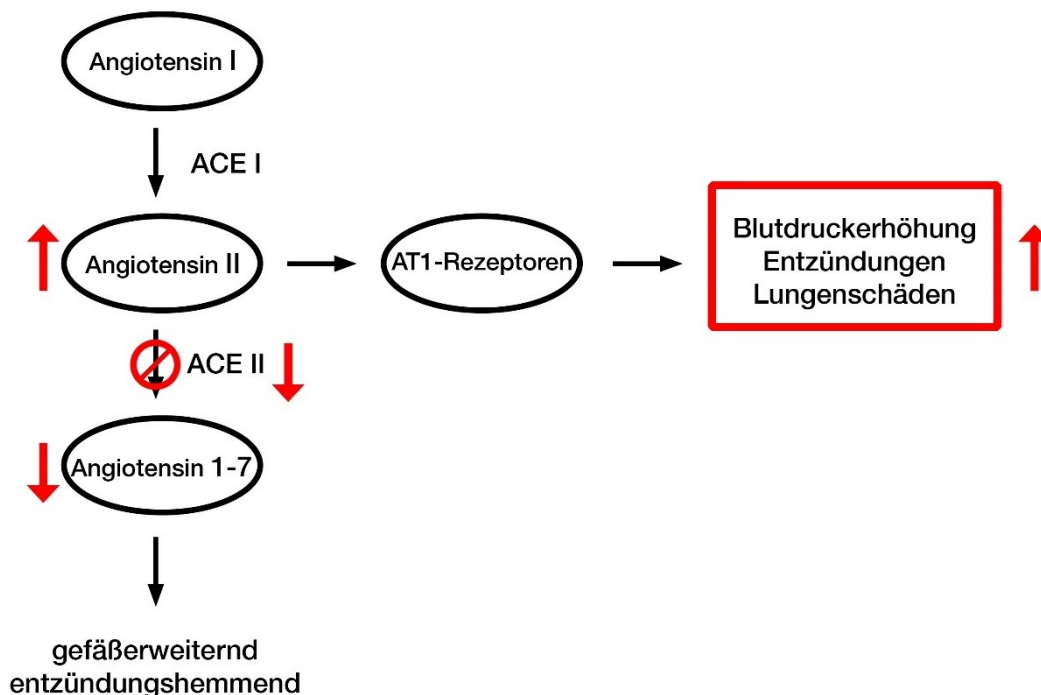
Das Lupus-Antikoagulans zeichnet sich durch eine Erhöhung der Gerinnungsglobaltests PZ und aPTT aus. In Kombination mit vorhandenen Antiphospholipid-Antikörpern (Anti-Cardiolipin, Anti- β_2 -Mikroglobulin) ist dies pathognomonisch für das bei COVID-19 beschriebene Antiphospholipid-Syndrom [122, 123]. Bei erhöhter aPTT weisen 91% der SARS-CoV-2 Positiven ein Lupus-Antikoagulans auf. Eine aPTT Erhöhung ohne COVID-19 geht zu 26% mit jener Diagnose einher [131].

RAAS-Dysregulation

Ein Spezifikum der Coronaviren, welche den ACE-2 Rezeptor zum Eintritt nutzen, ist die Dysregulation im RAA-System. Wie in Abbildung 5 dargestellt, überführt ACE-2 das vasokonstriktive, proinflammatorische, prothrombotische Angiotensin II in Angiotensin 1-7. Dieses fungiert in seiner Funktion konträr. Es wirkt vasodilatativ und anti-inflammatorisch am Mas-Rezeptor [86, 125].

Durch die Nutzung der Viren von ACE-2, wird dieses herunterreguliert. Dies hat einen erhöhten Angiotensin II Spiegel zur Folge. Dieser pathophysiologische Mechanismus wurde von Liu et al. nachgewiesen [133]. Ein erhöhtes Angiotensin II mit erniedrigtem Angiotensin 1-7 hat eine Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung Vasokonstriktion, Inflammation und thrombotischen Effekten zur Folge [86].

Abbildung5: Die physiologische Rolle von ACE-2 und die Veränderung bei einer SARS-CoV-2 Infektion



Quellenangabe: adaptiert aus Danilczyk et al. [125]

Gegenwärtig ist nicht klar, welche Mechanismen bei COVID-19 vorherrschen. Der Zytokinsturm (insbesondere erhöhte IL-6 Spiegel) wird bei COVID-19 im Vergleich zu anderen septischen Ursachen besonders häufig beobachtet [86].

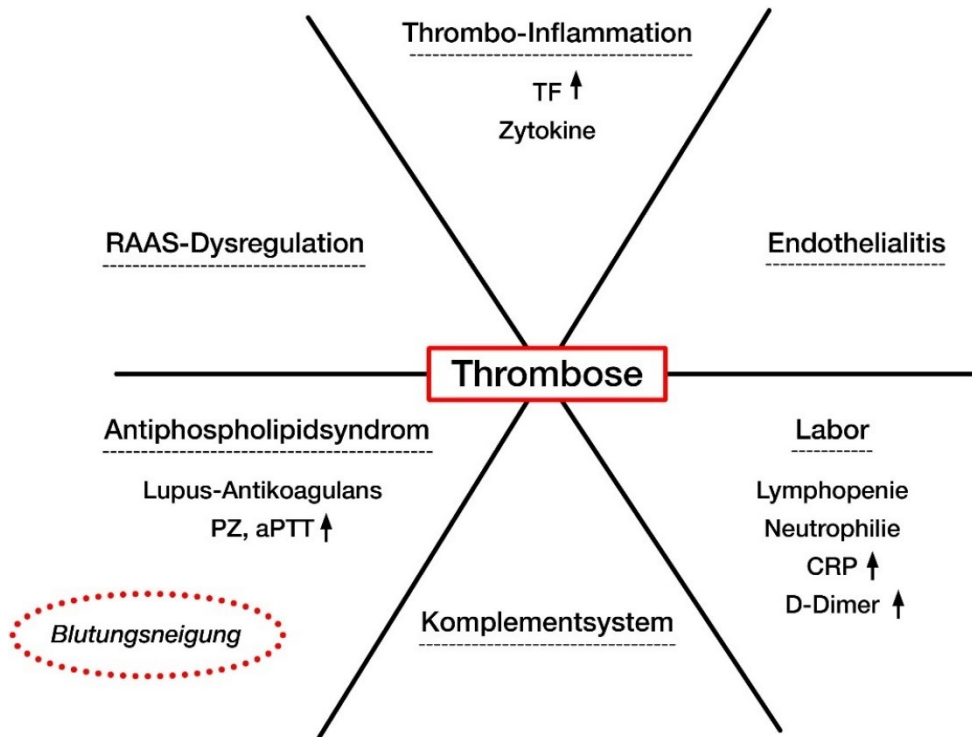
Wie im Kapitel 2.2 *ACE-2 Rezeptor* beschrieben, werden jene Rezeptoren auch im Endothel exprimiert. Die Viren invadieren und replizieren sich in den Endothelzellen. Dies führt im Gefäßsystem zu einer Entzündung (Endothelialitis). Immunzell-Infiltration, Apoptosen und thrombogene Effekte folgen. Die Endotheliopathie in Kombination mit der vermehrten Aktivierung der Gerinnungskaskade führen zu den Veränderungen in der Mikrozirkulation [117].

Al-Samkari et al. führten eine Studie bei hospitalisierten PatientInnen in Hinblick auf hämatologische Phänomene durch. Bei nicht-kritisch kranken PatientInnen werden thrombotische Ereignisse in 5%, bei kritisch Kranken in rund 20% aller Fälle erfasst. Eine Erhöhung des D-Dimers, der Thrombozytenzahl und des C-reaktiven Proteins sind hinweisend auf thrombotische Ereignisse. Eine COVID-19 induzierte Immunthrombopenie mit konsekutiver Blutungsneigung wird in einigen Fällen beobachtet. Eine Thrombopenie in Kombination mit erhöhtem D-Dimer ist prädiktiv für Blutungsereignisse. Ebenso treten Verbrauchskoagulopathien auf [118].

Die thrombotischen Ereignisse führen je nach Ort des Auftretens zu Ischämien. Nachgewiesen werden Thrombosen in Lunge, Milz, Gastrointestinaltrakt, Gehirn und in der Peripherie [119, 120]. Die thrombogenen Effekte sind kein neues Spezifikum von SARS-CoV-2, sie wurden bereits bei SARS-CoV-1 und MERS-CoV beobachtet [121]. Oxley et al. berichten von einer Fallserie junger PatientInnen (Alter unter 50 Jahre), welche sich mit den klinischen Zeichen eines Infarkts präsentierten. Alle 5 wurden mittels PCR positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Keiner wies schwere Vorerkrankungen auf [120].

Die Thromboseneigung mit konträrer Blutungsneigung sollte bei COVID-19 Erkrankten stets im Blick behalten werden [118].

Abbildung 6: Zusammenfassung der Pathophysiologie der Thrombenbildung und Blutungsneigung



Quellenangabe: adaptiert aus Hanff et al. in eigener Darstellung [86]. TF: Tissue Factor, CRP: C-reaktives Protein, PZ: Prothrombinzeit, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

2.6.3 Endothel des Gefäßsystems

Die ACE-2 Rezeptoren werden neben dem respiratorischen Epithel vor allem im Endothel exprimiert [124]. Das Gefäß-Endothel spielt eine essenzielle Rolle in der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase. Eine durch COVID-19 verursachte endotheliale Dysfunktion verschiebt das Gefäßgleichgewicht in Richtung Vasokonstriktion. Dies hat Ischämien sämtlicher Organe, Entzündung mit assoziiertem Gewebeödem und einen erhöhten Gerinnungszustand zur Folge [117].

Varga et al. beschreiben histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von in- und ex-vivo Biopsien. Virale Einschlüsse werden mittels Elektronenmikroskop diffus im gesamten Endothel beobachtet. Eine organspezifische Endothelialitis wird in Herz, Dünndarm (Mesenterialischämien durch Endothelialitis der submukösen kleinen Gefäße),

Lunge (obstruierte kleine Gefäße), Niere und Leber (mit Leberzellnekrosen) beschrieben. Entzündungszellen, Apoptose-Körperchen und mononukleäre Zellen befinden sich im Inflammationsgebiet [117].

Eine indirekte Messung des Endothelschadens erfolgt über den von Willebrand Faktor (vWF). Dieser wird bei Schädigung des Endothels freigesetzt. Bei COVID-19-Erkrankten wird ein erhöhter Spiegel dieses Laborwertes beobachtet. Durch den Schaden infiltrieren, wie in der Histologie beschrieben, Immunzellen in entzündetes Gewebe [126].

Bei Kindern werden im Laufe der Pandemie Kawasaki-ähnliche Vaskulitiden und hyperinflammatorische Syndrome beobachtet. Die WHO definierte die Erkrankung im Mai 2020 als *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (MIS-C)* [130]. Im Mai 2020 steigt die MIS-C Inzidenz in Bergamo, Italien, um das 30-fache an [158]. Dufort et al. beobachten in New York bei unter 21-Jährigen eine MIS-C Inzidenz von 2 auf 100.000 Personen. Die Inzidenz einer SARS-CoV-2 Infektion bei Kindern und Jugendlichen liegt bei 322 auf 100.000 [163]. Dem Kawasaki-Syndrom liegt in der Regel eine vorangegangene Infektion zugrunde. In diesen Fällen geht eine SARS-CoV-2 Infektion voraus. Ethnisch erkranken vermehrt Kinder afroamerikanischer, hispanischer und karibischer Abstammung. Koronararterien-Aneurysmata als gefürchtete Komplikation, treten nur vereinzelt auf [127, 129].

Die COVID-19- Endothelialitis scheint eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der gesamten Infektion zu spielen [117]. Ein geschädigtes Gefäß-Endothel (im Sinne einer kardiovaskulären Vorbelastung durch Atherosklerose, Hypertonus, Diabetes etc.) stellt in der Folge einen prominenten Risikofaktor für ein schlechtes Outcome dar [7].

Die Häufigkeiten und Entitäten der jeweiligen Organschäden werden im Kapitel 2.7 *Systematische Übersicht über Häufigkeiten von Organschäden* erörtert.

2.6.4 Kardiovaskuläres System

Die kardiovaskulären Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion reichen von einer Myokarditis mit z. B. Arrhythmien, akutem Koronarsyndrom (ACS) und kardiogenem Schock bis hin zur Herzinsuffizienz. Pathophysiologisch spielen verschiedene Faktoren eine Rolle in der kardialen Beteiligung von COVID-19.

Myokarditis und Arrhythmien

Auf zellulärer Ebene können die Viren direkt ins Myokard vordringen und durch die Antwort des Immunsystems eine Myokarditis auslösen. Das Erbgut von Coronaviren kann in Tiermodellen im Herzgewebe nachgewiesen werden. Dies impliziert einen vorhandenen Kardiotropismus [104, 105]. Arrhythmien werden bei Myokarditis beobachtet. Ursächlich hierfür sind folgende Pathomechanismen: Im akuten Stadium werden Kardiomyozyten und Zellen des Reizleitungssystems direkt geschädigt. Ischämien im mikrovaskulären Bereich fördern die Beeinträchtigung des Gewebes. Die Infektion kann bei Übergang auf das Perikard einen Erguss induzieren. Im chronischen Setting heben proinflammatorische Zytokine das Arrhythmie-Risiko. Nach abgeheilter Myokarditis entsteht eine Myokardfibrose mit Narben. Diese begünstigt Re-entry Arrhythmien [107]. Je schwerwiegender die SARS-CoV-2 Infektion verläuft, desto höher ist das Risiko für Arrhythmien. Bhatla et al. beschreiben Vorhofflimmern als häufigste Rhythmusstörung, gefolgt von Bradyarrhythmien und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien [114]. Wang et al. detektierten bei 17% der Hospitalisierten, und bei 44% der IntensivpatientInnen Arrhythmien [128]. Herzstillstände wurden insbesondere bei IntensivpatientInnen beobachtet [114].

Myokardinfarkt/Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Die Inzidenz des ACS bei COVID-19 PatientInnen ist unklar. Dweck et al. beobachteten ein Auftreten von ca. 3% [113]. Ein erhöhtes Risiko der Ruptur vorbestehender Koronar-Plaques, in Kombination mit einer Endotheldysfunktion, werden diskutiert. Außerdem herrscht, wie im Kapitel 2.6.2. *Hämatologisches System* beschrieben, eine Hyperkoagulabilität vor. Diese Konstellation der Risikofaktoren wirkt begünstigend auf einen vaskulär obliterierenden Prozess [110-112].

Als eine weitere mögliche Ursache für den COVID-19 induzierten Myokardinfarkt werden sogenannte NETs (neutrophil extracellular traps) identifiziert. Jene netzartigen Moleküle werden von neutrophilen Granulozyten freigesetzt. Sie übernehmen eine Funktion des unspezifischen Immunsystems und wirken thrombogen. Die Fallserien von Blasco et al. enthalten eine histologische Untersuchung. Die bei der perkutanen Koronarintervention (PCI) gewonnenen Thromben weisen immer ein immunologisches Geschehen auf. Eine atherosklerotische Genese bei SARS-CoV-2 ausgelöstem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird in dieser Untersuchung ausgeschlossen und stellt damit eine konträre Erklärung der Pathogenese des klassischen STEMI durch einen rupturierten Plaque dar [102, 103].

Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie

Laborchemisch weisen erhöhte Herzenzyme, wie z. B. Troponin oder N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), auf eine kardiale Beteiligung, hin [111]. Szekely et al. identifizieren in 20% der hospitalisierten COVID-19 PatientInnen eine Troponin Erhöhung. Echokardiographisch kann bei rund 40% eine rechtsventrikuläre Dilatation mit Dysfunktion festgestellt werden [100]. Ursächlich hierfür ist eine Pneumonie- bzw. ARDS induzierte pulmonale Hypertension bzw. eine Ischämie des Myokards [101]. Eine diastolische, linksventrikuläre (LV) Dysfunktion wird in 16%, eine systolische LV Dysfunktion in 10% entdeckt [100, 110].

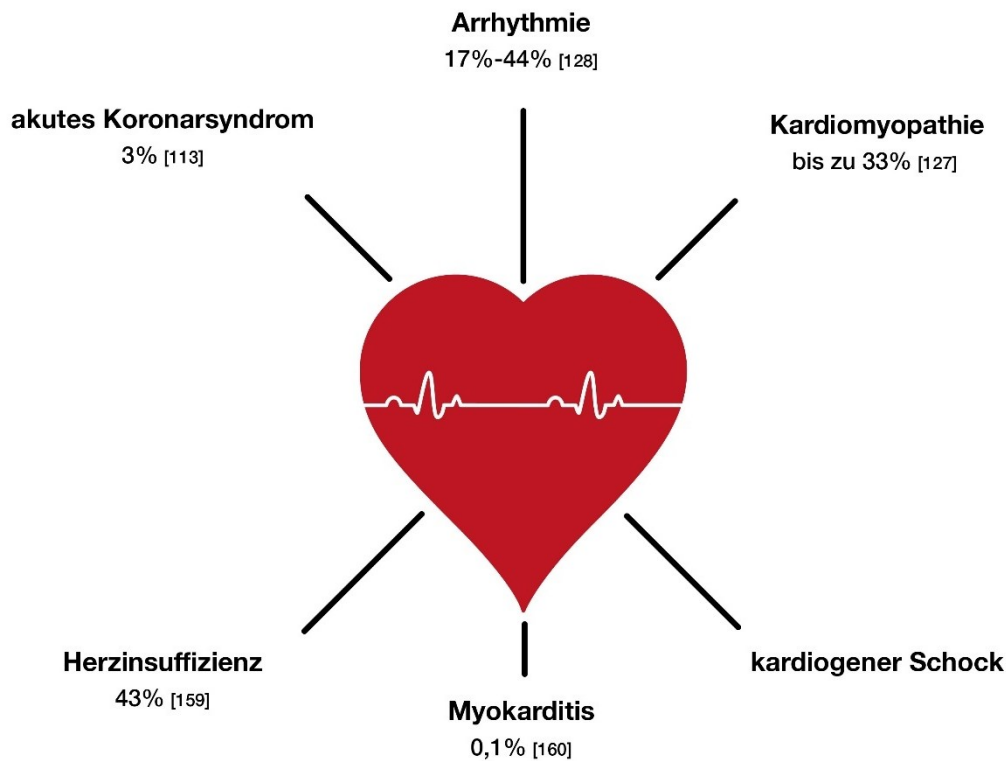
Eine akute Herzinsuffizienz kann eine Erstmanifestation einer SARS-CoV-2 Infektion darstellen. Eine Kardiomyopathie kann zusätzlich oder solitär vorkommen. Kritisch Kranke weisen in 7–33% eine biventrikuläre Kardiomyopathie auf [127]. Bei denjenigen mit Präsentation einer Herzinsuffizienz werden bei rund der Hälfte keine kardiovaskulären Vorerkrankungen entdeckt. In der Pathogenese ergeben sich zwei Möglichkeiten. Die Herzinsuffizienz blieb zuvor unentdeckt und exazerbierte durch den Infekt. Ein weiterer Mechanismus ist die ausgebildete Herzinsuffizienz durch eine COVID-19 induzierte Kardiomyopathie. Diese Fakten mahnen zur Vorsicht bei Flüssigkeitssubstitution, um eine Aggravierung einer Herzinsuffizienz zu verhindern. Besonders die Rechtsherzinsuffizienz ist durch die vorwiegend pulmonale Beteiligung im Auge zu behalten [110].

Schockgeschehen

Bei starker Schädigung der Lunge kann es zu einem Schock mit Hypotension und Hypoxie kommen [108]. Dies führt zu einer Minderperfusion sämtlicher Organe, inklusive dem Herzen. Die Effekte der Hypoxie und Hypotension kumulieren und aggravieren die

Schädigung des Herzens. Je mehr Risikofaktoren bei einem Erkrankten vorliegen, desto prominenter fällt der Effekt aus [81].

Abbildung 7: Zusammenfassung der kardiovaskulären Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion mit Häufigkeiten von hospitalisierten PatientInnen



Quellenangabe: adaptiert aus Driggin et al. in eigener Darstellung mit Häufigkeiten entnommen aus Dweck et al., Gupta et al., Wang et al., Arentz et al., Linschoten et al. [106, 113, 127, 128, 159, 160]

2.6.5 Renale Manifestationen

Der ACE-2 Rezeptor wird in der Niere im Endothel der Glomeruli, in proximalen und distalen Tubuluszellen, sowie in Sammelkanälen exprimiert [132]. Die virale Infektion dieser Zellen wird elektronenmikroskopisch anhand der Virus-Inklusionen nachgewiesen [117, 127]. Ein akutes Nierenversagen (ANV) tritt in über 20% der kritisch COVID-19 Kranken auf. Zeichen der renalen Manifestation einer SARS-CoV-2 Infektion sind Hämaturie und Proteinurie [135]. Vorwiegend sind vorgeschädigte Nieren im Sinne einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz (NINS) betroffen. Ebenso werden Fälle von akutem Nierenversagen bei Nierengesunden beschrieben [7, 134].

Mechanismen der Schädigung

Die Niere ist durch die vorhandenen ACE-2 Rezeptoren dem Risiko der direkten viralen Schädigung ausgesetzt [134]. Je nach befallenem Zelltyp und Areal entstehen variable Pathologien.

Tubulärer Schaden

Histologisch geprüfte Autopsieberichte beschreiben die akute tubuläre Schädigung als häufigste Ursache des akuten Nierenversagens [136]. Eine Infiltration des Gewebes durch CD8⁺-Lymphozyten, CD56⁺ natürliche Killerzellen und CD68⁺ Makrophagen wird beobachtet [134, 138]. Die tubuläre Schädigung erfolgt toxisch durch das Virus, und/oder ischämisch durch Mikrothromben oder Minderperfusion. Ebenso wird eine tubulointerstitielle Nephritis beschrieben. Die tubuläre Dysfunktion macht sich durch eine Urikosurie bemerkbar. [127, 136-138].

Glomerulärer Schaden

Diffuse Erythrozyten-Aggregate und virale Inklusionen in den Podozyten und im glomerulären Endothel werden in Glomeruli bei COVID-19 Erkrankten entdeckt. Diese verursachen Obstruktionen. Die kapillären Gefäßknäuel weisen zudem eine lymphozytäre Endothelialitis auf. Der glomeruläre Schaden ist demnach auf die Endothelentzündung zurückzuführen. Dieser führt weiters zu einer mikrovaskulären Dysfunktion [127].

Die glomeruläre Beeinträchtigung macht sich durch eine Hämaturie bemerkbar, welche in 27% der Hospitalisierten auftritt. Die Schädigung der Podozyten in Kombination mit der endothelialen Dysfunktion und der proximal tubulären Beeinträchtigung erklärt die Proteinurie. Diese tritt bei 44% der Hospitalisierten auf [127, 135].

Ein Immunkomplex- bzw. immunologisch medierter glomerulärer Schaden äußert sich durch eine kollabierende fokale segmentale Glomerulosklerose. Diese wird im Sinne von Case-Reports bei AfroamerikanerInnen mit Apolipoprotein L1 Risiko-Allelen beschrieben [140, 141].

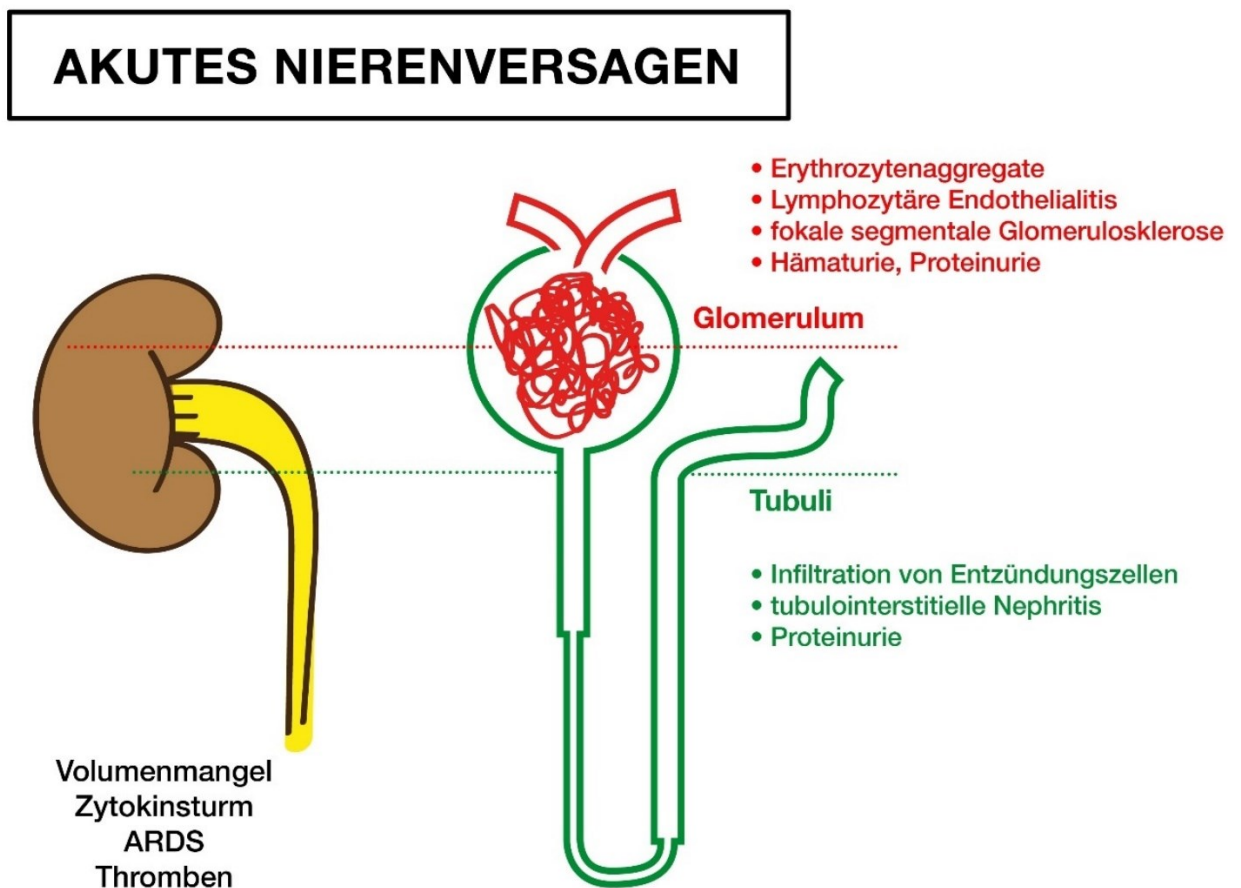
Generell spielen bei kritisch Kranken auch COVID-19 unspezifische Faktoren eine Rolle für die Nierenfunktion. Hierzu zählen das ARDS, Volumenmangel, Sepsis, induzierter Zytokinsturm und Rhabdomyolysen [139].

ARDS-PatientInnen zeichnen sich durch Hypoxie, reduzierten kardialen Auswurf und systemische Inflammation aus. All diese Faktoren aggravieren das ANV im Sinne eines Circulus vitiosus [134].

Beatmungspflichtige Personen entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Nierenversagen als nicht beatmungspflichtige PatientInnen. Durch die Beatmung kommt es zu einer gestörten Hämodynamik mit Minderperfusion der Organe, in diesem Kontext der Nieren [134].

Ein lebensbedrohliches ANV zieht eine Indikation zur Nierenersatztherapie nach sich. Den Bedarf einer Hämodialyse haben 1,5-9% der Hospitalisierten. Bei kritisch Kranken erhöht sich dieser Wert auf 5,2-25% [128, 138].

Abbildung 8: Pathophysiologie des COVID-19 induzierten akuten Nierenversagens



Quellenangabe: eigene Darstellung. ARDS: acute respiratory distress syndrome.

2.6.6 Hepatobiliäres System

ACE-2 Rezeptoren werden in Cholangiozyten, jedoch nicht in Hepatozyten exprimiert. In diesen können keine viralen Einschlüsse nachgewiesen werden [145]. Dies bedeutet eine konsekutive Schädigung der Leber primär durch die Infektion des biliären Systems [57, 142]. Bemerkbar macht sich dies durch eine Erhöhung der Transaminasen. SARS-CoV-1 und MERS sind ebenso wie SARS-CoV-2 mit einer hepatischen Manifestation vergesellschaftet. Die Prävalenz beträgt bei COVID-19 Infektion 19% [142, 144].

Eine Auslenkung der Aminotransferasen wird bei Infektion beschrieben. Nicht kritisch Kranke weisen in 18,2% eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) auf, kritisch Kranke hingegen in 39,4%. Die Alanin-Aminotransferase (ALT) ist in 19,8% bei nicht kritisch Kranken und in 28,1% bei schwer Erkrankten erhöht. Zhang et al. beobachteten in ihrem Studienkollektiv bei 54% der PatientInnen eine Erhöhung der Gamma-glutamyl Transferase (GGT), einem Marker für die Cholangiozytenschädigung [142, 143].

Weitere Mechanismen dürfen in der Pathogenese nicht außer Acht gelassen werden. Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität und die systemische Infektion mit Hypoxie und Zytokinsturm spielen eine Rolle. Neben der Leberschädigung können kritisch Kranke ein akutes Leberversagen entwickeln. Im Regelfall besitzt die Leber nach Infektion ein hohes regeneratives Potential [142].

2.6.7 Gastrointestinal-Trakt

Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Diarrhö und Bauchschmerzen werden bei COVID-19 beobachtet. Diese können auch solitär, ohne respiratorische Symptome, auftreten [144]. SARS-CoV-2 hat die Fähigkeit, den Magen-Darm-Trakt zu infizieren. ACE-2 Rezeptoren werden in speziellen Enterozyten in hoher Dichte exprimiert [146]. Virale Proteine können in Epithelzellen des Magens, des Duodenums und des Rektums nachgewiesen werden. Daraus schließend können virale Partikel im Stuhl detektiert werden, sogar nach Sistieren der Symptome und negativem Rachenabstrich [144]. Ob jene Partikel zu einer Transmission führen können, muss in weiteren Untersuchungen erforscht werden [127, 146, 147].

Histologisch findet man eine Entzündung des submukösen Gefäßendothels vom Dünndarm vor, teils auch im Sinne von Mesenterialschämien. Im Rektum, Duodenum und Magen werden entzündliche Prozesse sowohl durch Plasmazell- und Lymphozyten-Infiltration als auch durch ein interstitielles Ödem in der Lamina propria beschrieben [117, 147].

Eine Metaanalyse von Studien vorwiegend aus China gibt Anorexie mit 21%, Übelkeit und Erbrechen mit 7%, Diarrhö mit 9% und Bauchschmerzen mit 3% an. Aufgrund der Möglichkeit der alleinigen gastrointestinalen Manifestation von COVID-19 sollte eine Testung auch bei Erkrankten ohne respiratorische Symptome in Betracht gezogen werden [144].

2.6.8 Nervensystem

Neurologische Manifestationen einer COVID-19 Erkrankung sind möglich. Typische Symptome stellen Anosmie und Ageusie (32%) [80], Myalgien (34,8%), Vertigo (9,4%) und Cephalaea (6,5%) dar [128]. Erste Hinweise auf einen Neurotropismus geben bereits die neurologische Beteiligung von MERS-CoV und SARS-CoV-1. Zudem kann das virale Erbgut im Liquor cerebrospinalis und im Gehirn selbst bei Autopsien festgestellt werden. Histologisch zeigt sich ein hyperämes, ödematöses Gehirngewebe mit geringgradiger neuronaler Degeneration. Das zentrale (ZNS) und periphere Nervensystem (PNS), sowie die Skelettmuskulatur sind betroffen. Die Infektionswege der genannten Strukturen unterliegen variablen pathophysiologischen Theorien [127, 148].

ACE-2 Rezeptoren werden zytologisch auf Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten exprimiert und befinden sich somit sowohl im neuronalen Gewebe als auch in der Blut-Hirn-Schranke. Topografisch herrscht eine erhöhte Rezeptordichte in der Substantia nigra, im Gyrus temporalis medius, im posterioren Gyrus cinguli, den Ventrikeln, der ventrolateralen Medulla und im Bulbus olfactorius vor [149].

Die Invasion der Viren in das neuronale Gewebe (Neuroinvasion) wird direkt neuronal oder hämatogen verursacht. Die Infektion erlangt durch den Nervus olfactorius über retrograden axonalen Transport Eintritt ins ZNS, oder durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke [149].

Infektion durch die Lamina cribrosa

Die Anosmie kommt häufig und auch singular vor [150]. SARS-CoV-2 infiziert das Riechepithel. Von dort aus wandern die Viren über die Fila olfactoria des Nervus olfactorius durch die Lamina cribrosa bis in den Bulbus olfactorius, einem wichtigen Teil der Riechbahn. Auf zellulärer Ebene geschieht dies durch einen retrograden axonalen Transport. Endo- und Exozytose helfen beim transsynaptischen Transfer über die einzelnen Neuronen hinweg, die Axone werden durch Transport in Vesikeln entlang von Mikrotubuli überwunden [149].

Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke kann über zwei Wege vonstattengehen. Über die Infektion des vaskulären, kapillären Endothels, sowie durch Migration infizierter Leukozyten durch die Schranke [149].

Die ACE-2 Rezeptoren werden, wie im gesamten Endothel des Körpers, im vaskulären Endothel der zerebralen Gefäße, exprimiert [117]. Diese Zellpopulation wird durch *tight junctions* verbunden und ist verantwortlich für die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Paniz-Mondolfi et al. wiesen Viruspartikel in post-mortem Untersuchungen in kapillären Endothelzellen und Neuronen des Lobus frontalis nach [151]. Auf elektronenmikroskopischer Ebene wurde der Transfer der Partikel über das Endothel hinweg durch Endo- und Exozytose beschrieben. Ab dem Zeitpunkt der ersten Invasion des Virus in Endothel, Neuron oder Gliazelle kann die Replikation ein Selbstläufer werden, da sich stets ACE-2 haltige Zellen in nächster Umgebung befinden [149, 152].

Der zweite Weg gleicht der ZNS-Invasionsstrategie des Humanen Immundefizienz-Virus. Diese Strategie ist nach dem trojanischen Pferd benannt und beschreibt die getarnte Invasion eines Erregers in geschütztes Gebiet. SARS-CoV-2 infiziert womöglich Leukozyten aus dem Blut, gelangt mit ihnen durch die Blut-Hirn-Schranke und sichert sich ein getarntes Eindringen in das Gehirn. Die Permeabilität der Blut-Hirn-Barriere wird durch die typisch für COVID-19 generalisierte Entzündungsreaktion erhöht [149]. Leukozyten wie Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten exprimieren ACE-2 und können von SARS-CoV-1 infiziert werden. Durch denselben Invasions- und Adhäsionsrezeptor kann hypothetisiert werden, dass SARS-CoV-2 ebenfalls die Fähigkeit

zur Infektion von Leukozyten besitzt [153]. Um zu validieren, ob dieser Mechanismus in natura bei COVID-19 auftritt, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Guillain-Barre Syndrom (GBS)

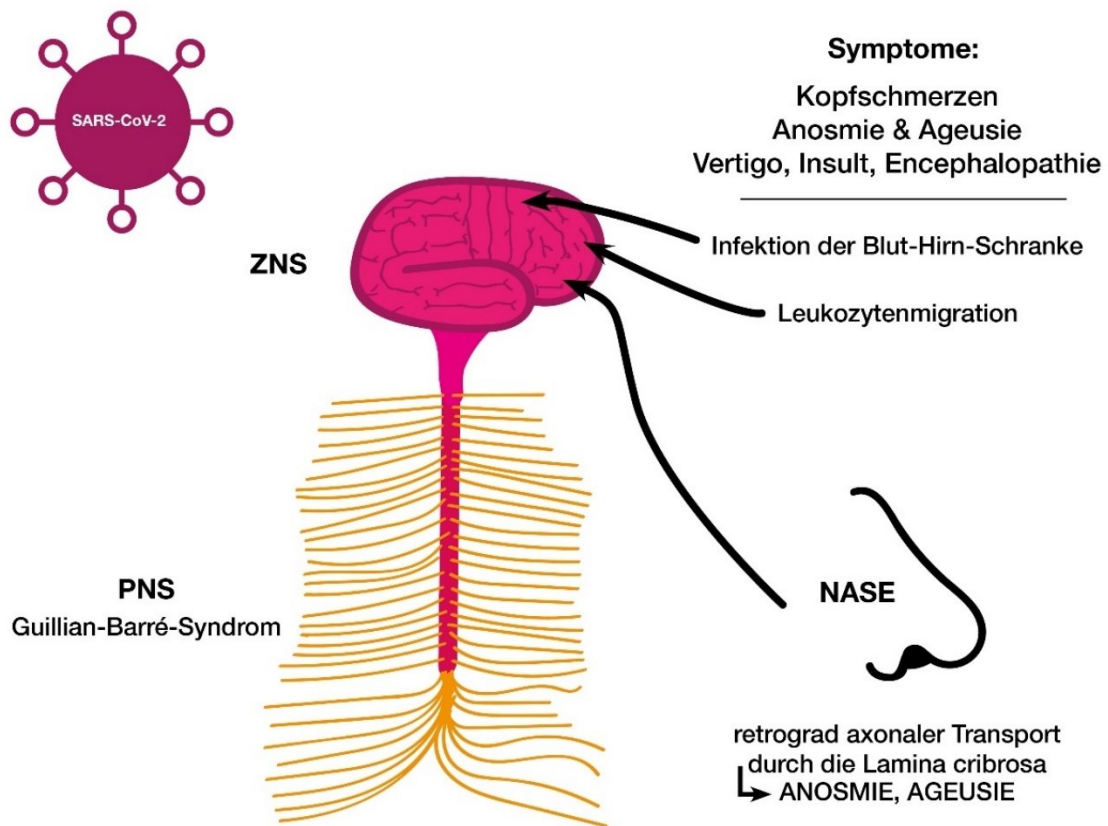
Das GBS beschreibt eine postinfektiöse, aufsteigende Lähmung, welche distal von den unteren Extremitäten ausgeht und bis zu einer Atemlähmung führen kann. Pathophysiologisch steckt ein molekulares Mimikry hinter dem Syndrom. Hierbei werden Antikörper gegen bestimmte Antigene bzw. Epitope eines Erregers gebildet, welche im Sinne von Autoantikörpern mit Gangliosiden der peripheren Nerven kreuzreagieren. Meist sind gastrointestinale oder respiratorische Erreger dafür verantwortlich. Der prominenteste Erreger des GBS ist *Campylobacter jejuni* [154]. Coronaviren wie MERS oder SARS-CoV, sowie SARS-CoV-2 werden bereits mit dem GBS in Verbindung gebracht [149]. Eine italienische Fallserie von 5 PatientInnen gibt eine Schwäche der unteren Extremität mit Parästhesien 5 bis 10 Tage nach Einsetzen der COVID-19 Symptome an. Das GBS wurde bei allen 5 elektromyografisch bestätigt und erfolgreich mit intravenösen Immunglobulinen therapiert [155].

Insult

Wie im Kapitel des *Hämatologischen Systems* beschrieben, geht die COVID-19 Infektion mit einer Hyperkoagulabilität als Folge eines multifaktoriellen Pathomechanismus einher. Die Thromboseneigung führt im Bereich der gehirnversorgenden Gefäße zu akuten zerebralen Ischämien [120, 148]. Li et al. beschrieben neben Insulten auch eine aufgetretene Sinusvenenthrombose, sowie, in Hinblick auf die ebenfalls bestehende Blutungsneigung, eine intrazerebrale Blutung [156]. Unter Berücksichtigung der Inflammation des vaskulären Endothels geht eine COVID-19 Infektion mit einem erhöhten Insult-Risiko einher [149].

Weitere COVID-19 assoziierte neurologische Entitäten stellen im Sinne von Fallberichten epileptische Anfälle, (akute hämorrhagische nekrotisierende) Enzephalopathien und Enzephalitiden dar. Aufgrund der geringen Fallzahl kann kein kausaler Zusammenhang bestätigt werden. Es wird ein immun-mediiertes Ablauf, im Gegensatz zum direkten viralen Schaden, hypothesisiert [127, 149].

Abbildung 9: Zusammenfassung der neurologischen Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion



Quellenangabe: eigene Darstellung. PNS: peripheres Nervensystem, ZNS: zentrales Nervensystem.

2.6.9 Endokrines System

Endokrinologische Manifestationen einer SARS-CoV-2 Infektion beziehen sich auf den Glukosestoffwechsel und beinhalten Hyperglykämie, Ketose (6,4%) bis hin zur diabetischen Ketoazidose (DKA). Jeder vierte hospitalisierte und jeder dritte ICU-Patient sind Diabetiker, rund die Hälfte sind adipös. Sowohl prädisponierte als auch nicht prädisponierte Personen können endokrine Auslenkungen erfahren. [165, 166].

Pathophysiologisch werden jene Auslenkungen auch durch einen erhöhten Zytokinspiegel erklärt. Adipöse Infizierte weisen bereits erhöhte Level an Adipokinen, d.h. Adipositas assoziierten Zytokinen, wie TNF α und IL-6 auf. Dieser kann zur β -Zelldysfunktion führen und somit eine Ketose begünstigen. Zum anderen werden ACE-2 Rezeptoren im Pankreas nachgewiesen. Diskutiert werden auch ein beschleunigter Fettabbau im Zuge der Infektion als Verstärker der Ketose [126]. Bereits SARS-CoV löste akuten Diabetes mellitus aus [167].

2.7 Systematische Übersicht über Häufigkeiten von Organschäden

Wie in den Kapiteln von 2.6 *systemische Auswirkungen* beschrieben, führt eine COVID-19 Infektion zu mannigfaltigen Veränderungen in vielen Organsystemen. Im Folgenden werden Prävalenzen der jeweiligen Entitäten zusammenfassend in einer Tabelle dargestellt. Diese beziehen sich auf hospitalisierte und Intensiv (ICU)-PatientInnen.

Tabelle 2: Systematische Übersicht über Häufigkeiten von Symptomen und Organschäden bei hospitalisierten PatientInnen

Häufigkeiten der Symptome, Organschäden und Laborveränderungen	
Allgemeinsymptome [77]	
Fieber [77]	78%
Abgeschlagenheit [77]	34%
Myalgien [77]	22%
Respirationstrakt [77, 128]	
Husten [128]	59%
Dyspnoe [128]	31,2%
Rhinorrhoe [77]	1%
Pneumonie [77]	20%
Hämatologie [127, 157]	
Lymphopenie [127]	69-90%
Thrombopenie [127]	5-36%
D-Dimer ↑ [127]	46%
Thrombotische Ereignisse (ICU) [127]	Bis zu 30%
PAE (ICU) [127]	20,6%
CRP ↑ [157]	73,6%
Eosinophile Granulozyten ↓ [157]	58,4%
Erythrozytensedimentationrate (ESR) ↑ [157]	61,2%
Interleukin-6 ↑ [157]	53,1%
Lactat-Dehydrogenase (LDH) ↑ [157]	46,2%
Kardiovaskulär [113, 127, 128]	
Arrhythmien [128]	17% non-ICU vs. 44% ICU
Kardiomyopathie [127]	7-33%
Kardiale Biomarker (Troponin, NT-proBNP) ↑ [127]	20-30%

ACS [113]	3%
Renal [135]	
Hämaturie [135]	27%
Proteinurie [135]	44%
Akutes Nierenversagen [135]	20% (kritisch krank)
Hämodialyse-Pflicht [128, 138]	1,5-9% (nicht-kritisch krank) 5,2-25% (kritisch krank)
Hepatobiliär [142-144, 157]	
AST [143, 144]	18,2-39,4%
ALT [143, 144]	19,8-28,1%
GGT [142]	54%
Albumin ↓ [157]	62,9%
Gastrointestinum [144]	
Anorexie [144]	21%
Diarrhö [144]	9%
Nausea und Emesis [144]	7%
Bauchschmerzen [144]	3%
Neurologie [80, 127]	
Anosmie und Ageusie [80]	32%
Vertigo [80]	9,4%
Cephalaea [80]	6,5%
Zerebrale Ischämie [127]	6%
Endokrinologie [165]	
Ketose [165]	6,4%
DKA als Folge der Ketose [165]	20%

Quellenangabe: Häufigkeiten, gesammelt aus Zhu et al., Qiu et al., Gupta et al., Wang et al., Cheng et al., Zhang et al., Guan et al., Mao et al., Zhang et al. [77, 80, 127,128, 135, 142-144, 157] ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CRP: C-reaktives Protein; DKA: diabetische Ketoazidose; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; GGT: Gamma-glutamyl-Transferase; ICU: Intensive-Care-Unit; LDH: Lactat-Dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales pro-B natriuretisches Peptid; PAE: Pulmonalarterien Embolie.

Die Prävalenzen der jeweiligen Symptome, Laborparameter und Organschäden sind nicht als absolute Werte zu sehen, sondern bilden lediglich denjenigen Wert der jeweils genannten Publikation ab. Bei der Auswahl anderer Publikationen können und werden die Werte abweichen.

2.8 Risikofaktoren

Ein offensichtlicher Risikofaktor für ein schlechtes Outcome einer COVID-19 Infektion ist eine vorbelastete Lunge, beispielsweise im Sinne einer chronischen Lungenerkrankung. Diese stellt in der Regel den primären Manifestationsort der Infektion dar. Der Schlüsselmechanismus einer SARS-CoV-2 Infektion beinhaltet jedoch, neben den respiratorischen Schäden, die Entzündung des Gefäßendothels [108, 117]. Dementsprechend zählt ein vorgeschädigtes Gefäßendothel zu den prominentesten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Der vaskuläre Schaden entsteht durch Atherosklerose, Diabetes mellitus, Hypertonus oder Endothelschaden durch die freien Radikale des Rauchens [7]. Jene PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erwarten ein schlechteres Outcome einer COVID-19 Erkrankung. Faktoren mit kardiovaskulärem Risiko sind weiters, neben den oben genannten, Kardiomyopathie, koronare Herzkrankheit (KHK) und vorbestehende Arrhythmien. Diese sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [111].

Neben den Gefäß-spezifischen Vorerkrankungen werden sämtliche Faktoren ins Risikoprofil miteinbezogen, welche eine generell ungünstige Ausgangssituation bei Infektionen beschreiben. Hierzu zählen ein fortgeschrittenes Alter, systemische Entzündung, schlechter Allgemeinzustand und Immobilität [110].

Weiters müssen Faktoren, welche direkt bei COVID-19 beeinflusst werden, mit in Betracht gezogen werden. Dabei handelt es sich um Vorerkrankungen sämtlicher Organsysteme, welche ACE-2 Rezeptoren exprimieren und somit potenziell infiziert werden können, wie z.B. Lunge, Niere, Nervensystem oder Gastrointestinaltrakt. Koagulations-Abnormitäten erhöhen zusätzlich das Thromboserisiko [110].

Schwere Verläufe werden prognostisch durch erhöhte D-Dimer-, CRP-, Ferritin-, Procalcitonin-, und high-sensitivity Troponin T- (hsTropT)- Werte bestimmt. [118].

2.9 Therapie

Die angeführten therapeutischen Maßnahmen sind den aktuellen Guidelines der National Institutes of Health (NIH) entnommen, zum Zeitpunkt Februar 2021 [161]. Die

therapeutischen Maßnahmen richten sich nach Schweregrad und Stadium der Erkrankung. Zu Beginn einer SARS-CoV-2 Infektion steht die Virusreplikation im Vordergrund. Deshalb werden in dieser Phase antivirale Therapien, wie Remdesivir, empfohlen. Im späteren Verlauf kommt es zu einer überschießenden Immunreaktion mit konsekutiver Gewebeschädigung. In diesem Stadium kommen anti-inflammatorische und immunsuppressive Pharmaka, wie z. B. das Glukokortikoid Dexamethason, zum Einsatz [161].

Milde bis moderate Verläufe, sowohl hospitalisiert als auch nicht-hospitalisiert, welche keinen Sauerstoff benötigen, erhalten keine pharmakologische Therapie. Von Kortikoiden wird in diesen Stadien abgeraten. Die Food and Drug Administration erteilt Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern, wie Bamlanivimab, eine Notfallzulassung. In den Untersuchungen wird ein Rückgang der Besuche in Notaufnahmen und Hospitalisierungen bei ambulanten, mild Erkrankten, beobachtet. Die Antikörper sollen jene mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, erhalten [161, 162].

Eine COVID-19 Infektion geht mit einer Thromboseneigung einher [115]. Aus diesem Grund sollte ab dem Zeitpunkt der Hospitalisierung eine prophylaktische Antikoagulation, in Form von niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin, erfolgen, um thrombembolischen Ereignissen vorzubeugen [161].

Sobald die Erkrankten Sauerstoff benötigen, sollten sie mit einer Kombination aus Remdesivir und Dexamethason behandelt werden. Alternative Kortikoide wie Prednison oder Hydrocortison sind ebenfalls einsetzbar. Bei vorherrschender Kontraindikation für Kortikosteroide kann in Einzelfällen der Tyrosinkinase-Inhibitor Baricitinib verabreicht werden. Die Anwendung hat obligat in Kombination mit Remdesivir zu erfolgen [161]. Im schweren Stadium eines ICU-Aufenthaltes mit mechanischer Ventilation wird nur mehr Dexamethason verabreicht [161].

Additive Therapieansätze wie Vitamin C-, D-, sowie Zink-Einsatz werden diskutiert. Die Datenlage ist jedoch unzureichend, um eine adäquate Empfehlung zum Einsatz dieser Additiva aussprechen zu können. Dasselbe gilt für ACE-Hemmer, Angiotensin (AT1) - Rezeptorantagonisten, Statine und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) [161].

3 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit stellt eine Synopsis zum Thema einer *SARS-CoV-2 Infektion und Zusammenhänge mit systemischen Organschäden* dar. Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Datenbanken PubMed, Google Scholar sowie der Preprint-Server MedRxiv wurden zur Suche adäquater Literatur herangezogen. Fachbücher stellen die Grundlage der allgemeinen Kapitel dar.

Die Suche wurde mittels boolescher Logik optimiert. Die Operatoren "AND" und "OR" wurden zum Verknüpfen von Suchbegriffen verwendet. Die häufigsten, gesuchten Begriffe stellten "COVID-19", "SARS-CoV-2", "pathophysiology" und "pathogenesis", in Kombination mit dem jeweiligen Kapitel und/oder Organsystem, dar.

Diese Diplomarbeit fasst sowohl die klassischen respiratorischen als auch die nicht-respiratorischen Manifestationen von COVID-19 zusammen.

4 Ergebnisse und Diskussion

Zusammenfassung

SARS-CoV-2 dringt in eine Wirtszelle über den ACE-2 Rezeptor ein, um diese zu infizieren. Der Tropismus des Erregers wird demzufolge von der Lokalisation und Dichte der Expression der Rezeptoren bestimmt. Die ACE-2 Rezeptoren werden im Respirationstrakt, Gefäßendothel, Herz, Gallengangsystem, GI-Trakt, Nieren sowie im Gehirn exprimiert [51, 54-57].

Kommt es zur Hospitalisierung eines Erkrankten, können sowohl laborchemische Analysen durchgeführt als auch klinische Parameter erhoben werden. Ein milder Verlauf im nicht hospitalisierten Bereich (z. B. zu Hause) kann nie in diesem Ausmaß rückverfolgt werden, da die Datenlage hierzu unzureichend ist. Aus diesem Grunde beziehen sich die vorliegenden Ergebnisse auf jene 10% der gesamten COVID-19 Infektionen, welche hospitalisiert werden. Von denen werden wiederum 14% intensivpflichtig [78]. Das Risiko eines Organschadens nimmt mit dem Schweregrad der Erkrankung, sowie mit präexistenten systemischen Organschäden zu [110, 127].

Die klassischen respiratorischen Symptome wie Husten (40%) [78] und Dyspnoe (31,2%) [128] sind eine Konsequenz der Infektion des Respirationstraktes. Die Übertragung des Erregers wird vorwiegend durch Aerosole verursacht [59, 60]. Somit stellen die luftleitenden Wege die primäre Eintrittspforte für die Viren dar und erklären die Häufung respiratorischer Symptome.

Aufgrund der Expression der ACE-2 Rezeptoren in extrapulmonalem Gewebe können systemische Manifestationen einer COVID-19 Infektion auftreten. Beispielsweise treten thrombotische Ereignisse in 5-20% [118], Myokardverletzungen in rund 20% [164], Myokardverletzungen kombiniert mit Arrhythmien in 17-44% [128], ACS in 3% [113], akutes Nierenversagen in 20% [135], hepatische Manifestationen in 19%, GI-Symptome wie Diarrhö in 9% [144], neurologische Manifestationen wie Anosmie und Ageusie in 32% [80], zerebrale Ischämie in 6% [127] und endokrinologische Symptome wie Hyperglykämie und Ketose in 6,4% (bis zur Ketoazidose) [165] auf. Die COVID-19-Endothelialitis spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der gesamten Infektion [117]. Ein geschädigtes Gefäß-Endothel (im Sinne einer kardiovaskulären Vorbelastung durch

Atherosklerose, Hypertonus, Diabetes etc.) stellt in der Folge einen prominenten Risikofaktor für ein schlechtes Outcome dar [7].

Angesichts der dynamischen und intensiven Forschung an COVID-19 stellt die vorliegende Arbeit eine Zusammenfassung der systemischen Organmanifestationen zum Zeitpunkt Ende 2020/Anfang 2021 dar.

5 Conclusio

Eine COVID-19 Infektion hat das Potential erhebliche systemische Schäden zu verursachen. Risikofaktoren begünstigen dies, Menschen ohne Prädisposition sind davor trotzdem nicht gefeit. Verglichen mit Influenza bringt COVID-19 ein schwereres, alle Organe betreffendes Risiko mit sich. Dies geht mit einer erhöhten Komplikations- und Sterberate einher. Deshalb sollte eine SARS-CoV-2 Infektion, insbesondere mit klinischen Symptomen, ernst genommen werden.

Kaum einem anderen medizinischen Thema wurde und wird zurzeit so viel Beachtung geschenkt. In der schweren Zeit der Pandemie läuft die interdisziplinäre Wissenschaft zu diesem Thema auf Hochtouren. Viele Erkenntnisse, ob immunologischer, vakzinologischer oder wirtschaftlicher Natur, werden auch in Zukunft noch eine erhebliche Rolle spielen und betroffenen Menschen einen großen Benefit bringen.

Derzeit befasst sich der Großteil der Forschungsergebnisse mit den akuten Folgen einer SARS-CoV-2 Infektion. Aussagen über längerfristige Zeitspannen können noch nicht getroffen werden. Langzeitauswirkungen werden erst nach und nach sichtbar werden, Stichwort „Long-COVID Syndrom“ und Lungenfibrosen.

Das SARS-CoV-2 Virus unterliegt derselben, natürlichen, steten Mutation wie alle anderen Viren. Diese Erkrankung ist nun Bestandteil unseres Lebens. Wir müssen lernen, klug damit umzugehen und die neuesten medizinischen Erkenntnisse dieser hartnäckigen viralen Erkrankung in den klinischen Alltag zu integrieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] WHO COVID Homepage, at: <https://covid19.who.int/> (accessed on September 09, 2020)
- [2] Bundesministerium für Inneres. *Aktuelle Zahlen zum Coronavirus*, at: <https://bmi.gv.at/news.aspx?id=4A7171477A51625143334D3D> (accessed on September 09, 2020)
- [3] Taylor, Derrick Bryson. nytimes. *The Coronavirus Outbreak*, at: <https://www.nytimes.com/article/coronavirus-timeline.html> (accessed on September 09, 2020)
- [4] WHO. *Regionalbüro für Europa*, at: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> (accessed on September 09, 2020)
- [5] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
- [6] FAZ, New York rüstet sich für das Schlimmste, at: <https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/corona-krise-new-york-ruestet-sich-fuer-das-schlimmste-16705362.html> (accessed on September 09, 2020)
- [7] Sardu C; Gambardella J; Morelli M; Wang X; Marfella R.; Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1417.
- [8] Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 423-426 p.
- [9] Horn, F. *Biochemie des Menschen*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 365-375p.
- [10] Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 428-432 p.

- [11] Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 434-443 p.
- [12] Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. 559-561 p.
- [13] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 47-51 p.
- [14] Horn, F. Biochemie des Menschen. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 621-648 p.
- [15] Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 369-374 p.
- [16] Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. 649-662 p.
- [17] Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2014, 582 p.
- [18] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517-528. doi:10.1007/s00281-017-0639-8
- [19] Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-111. doi:10.1007/s12016-011-8294-7
- [20] Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-barré syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:829129. doi:10.1155/2011/829129
- [21] Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2014, 278-291 p.
- [22] Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report [published online ahead of print, 2020 Aug 13]. *Virus Res.* 2020;288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114
- [23] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020;11:298. Published 2020 Feb 28. doi:10.3389/fmicb.2020.00298

- [24] Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 763-773 p.
- [25] Schlegel HG, Fuchs G. *Allgemeine Mikrobiologie*. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 97-120 p.
- [26] Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 472-475 p.
- [27] Ding SC. *Virology: Principles and Applications*. *Yale J Biol Med*. 2008;81(3):155-156.
- [28] King AMQ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR. et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). *Arch Virol* 163, 2601–2631 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3847-1>
- [29] Ou X, Liu Y, Lei X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*.2020;1620:11. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9
- [30] Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- [31] Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol*. 2012; 86, 3995–4008. doi: 10.1128/jvi.06540-11
- [32] Hamre D, and Procknow JJ. A new virus isolated from human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1966; 121, 190–193. doi: 10.3181/00379727-121-30734
- [33] Chiu, S. S., Chan, K. H., Chu, K. W., Kwan, S. W., Guan, Y., Poon, L. L., et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 40, 1721–1729. doi: 10.1086/430301
- [34] Kim KY, Han SY, Kim HS, Cheong HM, Kim SS, Kim DS. Human coronavirus in the 2014 winter season as a cause of lower respiratory tract infection. *Yonsei Med. J*. 2017; 58, 174–179. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.174

- [35] Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J. Med. Virol.* 2006; 78, 938–949. doi: 10.1002/jmv.20645
- [36] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367, 1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721
- [37] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome; *Lancet* 2003; 361, 1773–1778. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7
- [38] 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. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- [39] Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Crameri G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang S, Wang LF. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005 Oct 28;310(5748):676-9. doi: 10.1126/science.1118391
- [40] Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, Xie JZ, Shen XR, Zhang YZ, Wang N, Luo DS, Zheng XS, Wang MN, Daszak P, Wang LF, Cui J, Shi ZL. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017 Nov 30;13(11):e1006698. doi: 10.1371/journal.ppat.1006698
- [41] 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. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- [42] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC,

- Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
- [43] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145
- [44] Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Crameri G, Zhang SY, Wang LF, Daszak P, Shi ZL. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):535-8. doi: 10.1038/nature12711
- [45] Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013 Mar 14;495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005
- [46] Luo CM, Wang N, Yang XL, Liu HZ, Zhang W, Li B, Hu B, Peng C, Geng QB, Zhu GJ, Li F, Shi ZL. Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2018 Jun 13;92(13):e00116-18. doi: 10.1128/JVI.00116-18
- [47] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721
- [48] Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000 Oct 27;275(43):33238-43. doi: 10.1074/jbc.M002615200
- [49] Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus AD, Timens W, Turner AJ, Navis G, van Goor H. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol*. 2007 May;212(1):1-11. doi: 10.1002/path.2162
- [50] Lambert DW, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2 and new insights into the renin-angiotensin system. *Biochem Pharmacol*. 2008 Feb 15;75(4):781-6. doi: 10.1016/j.bcp.2007.08.012

- [51] Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, Xin Y, Zhuang L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Aug 24;131:110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678
- [52] Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol.* 2019 Mar 5;93(6):e01815-18. doi: 10.1128/JVI.01815-18
- [53] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- [54] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- [55] Yagil Y, Yagil C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension.* 2003 Apr;41(4):871-3. doi: 10.1161/01.HYP.0000063886.71596.C8
- [56] Guo A, Cui J, OuYang Q, He L, Guo A, Yin J. The clinical characteristics and mortal causes analysis of COVID-19 death patients. *MedRxiv.* 2020;2020 2004.2012.20062380
- [57] Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv.* 2020;2020 2002.2003.931766
- [58] Webridge, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, lizenziert via Wikimedia Commons. URL: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Immune_response2.svg (accessed on December 18, 2020)
- [59] Eiche T, Kuster M. Aerosol Release by Healthy People during Speaking: Possible Contribution to the Transmission of SARS-CoV-2. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 5;17(23):9088. doi: 10.3390/ijerph17239088. PMID: 33291404; PMCID: PMC7730990
- [60] Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2020 Jun 2;117(22):11875-11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117. Epub 2020 May 13. PMID: 32404416; PMCID: PMC7275719
- [61] Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air*. 2017 Mar;27(2):452-462. doi: 10.1111/ina.12314. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27287598
- [62] Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020 Jun;139:105730. doi: 10.1016/j.envint.2020.105730. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32294574; PMCID: PMC7151430
- [63] Umweltbundesamt. Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 in Innenräumen lässt sich durch geeignete Lüftungsmaßnahmen reduzieren. 2020.
- [64] Streeck H, Schulte B, Kümmerer B, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *MedRxiv preprint*. 2020.
- [65] Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(19):606-10.
- [66] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Justin Clark J, McLaws M, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *JAMMI*, 2020 Dec 11. <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>
- [67] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2):taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021. PMID: 32052846; PMCID: PMC7074654
- [68] Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect*. 2020 Jun 19;148:e117. doi: 10.1017/S0950268820001338. PMID: 32594928; PMCID: PMC7324649
- [69] Wang Y, Xu G, Huang YW. Modeling the load of SARS-CoV-2 virus in human expelled particles during coughing and speaking. *PLoS One*. 2020 Oct 30;15(10):e0241539. doi: 10.1371/journal.pone.0241539. PMID: 33125421; PMCID: PMC7598485
- [70] PubMed Mesh: (("COVID-19/transmission"[Mesh]) AND "Aerosols"[Mesh]) AND "Infections/transmission"[Mesh] (accessed on December 20, 2020)

- [71] PubMed Mesh: (((("COVID-19"[Mesh]) AND "Aerosols"[Mesh]) AND "Viral Load"[Mesh]) AND "Infections"[Mesh]) (accessed on December 20, 2020)
- [72] Anand S, Mayya YS. Size distribution of virus laden droplets from expiratory ejecta of infected subjects. *Sci Rep.* 2020 Dec 3;10(1):21174. doi: 10.1038/s41598-020-78110-x. PMID: 33273648; PMCID: PMC7713050
- [73] Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):362-367. doi: 10.7326/M20-3012. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32491919; PMCID: PMC7281624
- [74] Wang R, Chen J, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Decoding Asymptomatic COVID-19 Infection and Transmission. *J Phys Chem Lett.* 2020 Dec 3;11(23):10007-10015. doi: 10.1021/acs.jpcclett.0c02765. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33179934
- [75] Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie [SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2020 Apr;55(4):257-265. German. doi: 10.1055/a-1146-8674. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32274773; PMCID: PMC7295266
- [76] Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020 Aug 4;22:19. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2. PMID: 32774178; PMCID: PMC7402395
- [77] Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health.* 2020 Apr;8(2):e000406. doi: 10.1136/fmch-2020-000406. Erratum in: *Fam Med Community Health.* 2020 May;8(2): PMID: 32371463; PMCID: PMC7229787
- [78] Robert Koch Institut, Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 (Stand: 11.12.2020), at https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (accessed on December 21, 2020)
- [79] Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol.* 2020 May-Jun;41(3):102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32278470; PMCID: PMC7128936

- [80] Qiu C, Cui C, Hautefort C, Haehner A, Zhao J, Yao Q, Zeng H, Nisenbaum EJ, Liu L, Zhao Y, Zhang D, Levine CG, Cejas I, Dai Q, Zeng M, Herman P, Jourdaine C, de With K, Draf J, Chen B, Jayaweera DT, Denny JC 3rd, Casiano R, Yu H, Eshraghi AA, Hummel T, Liu X, Shu Y, Lu H. Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct;163(4):714-721. doi: 10.1177/0194599820934376. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32539586; PMCID: PMC7298561
- [81] Shrestha GS, Khanal S, Sharma S, Nepal G. COVID-19: Current Understanding of Pathophysiology. *J Nepal Health Res Counc.* 2020 Nov 13;18(3):351-359. doi: 10.33314/jnhrc.v18i3.3028. PMID: 33210623
- [82] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152; PMCID: PMC7194613
- [83] Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Aug;54:62-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513566; PMCID: PMC7265853
- [84] Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Jan;147(1):218-33. doi: 10.1164/ajrccm/147.1.218. Erratum in: *Am Rev Respir Dis* 1993 Apr;147(4):following 1068. PMID: 8420422
- [85] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005 Jul 7;436(7047):112-6. doi: 10.1038/nature03712. PMID: 16001071; PMCID: PMC7094998
- [86] Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1578-1589. doi: 10.1002/ajh.25982. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32857878; PMCID: PMC7674272
- [87] Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, Laffey J, Carrafiello G, Carsana L, Rizzuto C, Zanella A, Scaravilli V, Pizzilli G, Grieco DL, Di Meglio L, de Pascale G, Lanza E, Monteduro F, Zompatori M, Filippini C, Locatelli F, Cecconi M, Fumagalli R, Nava S, Vincent JL, Antonelli M, Slutsky

- AS, Pesenti A, Ranieri VM; collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1201-1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861276
- [88] Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019 Jul;94(7):833-839. doi: 10.1002/ajh.25482. Epub 2019 Apr 19. PMID: 30945756
- [89] Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 28;21(1):198. doi: 10.1186/s12931-020-01462-5. PMID: 32723327; PMCID: PMC7385717
- [90] Hamilton C, Steinlechner B, Gruber E, Simon P, Wollenek G. The oxygen dissociation curve: quantifying the shift. *Perfusion*. 2004;19:141–144. doi: 10.1191/0267659104pf734oa
- [91] Komorowski M, Aberegg SK. Using applied lung physiology to understand COVID-19 patterns. *Br J Anaesth*. 2020 Sep;125(3):250-253. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.019. Epub 2020 May 27. PMID: 32536444; PMCID: PMC7250770
- [92] Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesth*. 2020 Sep;125(3):e280-e281. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.012. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32362340; PMCID: PMC7165289
- [93] Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26(2):369-76. doi: 10.1097/00003246-199802000-00043. PMID: 9468178
- [94] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672
- [95] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509

- [96] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452
- [97] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352
- [98] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291463; PMCID: PMC7154064
- [99] Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care*. 2020 May 6;24(1):198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9. PMID: 32375845; PMCID: PMC7202792
- [100] Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y, Arbel Y, Topilsky Y. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971. Epub 2020 May 29. PMID: 32469253; PMCID: PMC7382541
- [101] Zwissler, B. Der „kranke“ rechte Ventrikel. *Intensivmed* 38, 264–277 (2001). <https://doi.org/10.1007/s003900170074>
- [102] Blasco A, Coronado MJ, Hernández-Terciado F, Martín P, Royuela A, Ramil E, García D, Goicolea J, Del Trigo M, Ortega J, Escudier JM, Silva L, Bellas C. Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in Coronary Thrombus of a Case Series of Patients With COVID-19 and Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2020 Dec 29. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7308. Epub ahead of print. PMID: 33372956
- [103] Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol*. 2016 Sep 1;1(6):718-30. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2049. PMID: 27438381
- [104] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, Chahal CAA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart*

- Rhythm. 2020 Sep;17(9):1463-1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32387246; PMCID: PMC7199677
- [105] Agrawal AS, Garron T, Tao X, Peng BH, Wakamiya M, Chan TS, Couch RB, Tseng CT. Generation of a transgenic mouse model of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection and disease. *J Virol*. 2015 Apr;89(7):3659-70. doi: 10.1128/JVI.03427-14. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25589660; PMCID: PMC4403411
- [106] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856
- [107] Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, Benedetti G, Palmisano A, Esposito A, Tresoldi M, Thiene G, Basso C, Della Bella P. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm*. 2019 May;16(5):793-801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30476544
- [108] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638
- [109] Villadiego J, Ramírez-Lorca R, Cala F, Labandeira-García JL, Esteban M, Toledo-Aral JJ, López-Barneo J. Is carotid body infection responsible for silent hypoxemia in COVID-19 patients? *Function (Oxf)*. 2020 Nov 23;23:zqaa032. doi: 10.1093/function/zqaa032. PMCID: PMC7717325
- [110] Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32317203; PMCID: PMC7165109
- [111] Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360126; PMCID: PMC7194533

- [112] Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Dec;31(12):893-904. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.001. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33172748; PMCID: PMC7566786
- [113] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, White A, Salvo GD, Sade LE, Pearce K, Newby DE, Popescu BA, Donal E, Cosyns B, Edvardsen T, Mills NL, Haugaa K. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Sep 1;21(9):949-958. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178. PMID: 32556199; PMCID: PMC7337658
- [114] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, Moss J, Chahal AA, Anesi G, Denduluri S, Domenico CM, Arkles J, Abella BS, Bullinga JR, Callans DJ, Dixit S, Epstein AE, Frankel DS, Garcia FC, Kumareswaram R, Nazarian S, Riley MP, Santangeli P, Schaller RD, Supple GE, Lin D, Marchlinski F, Deo R. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1439-1444. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32585191; PMCID: PMC7307518
- [115] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000. PMID: 32339221; PMCID: PMC7273827
- [116] Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec 2;7(1):117. doi: 10.1186/s13613-017-0339-5. PMID: 29197958; PMCID: PMC5712298
- [117] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722
- [118] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520. PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457
- [119] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus

- A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772
- [120] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343504; PMCID: PMC7207073
- [121] Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32305883; PMCID: PMC7195278
- [122] Cipolloni L, Sessa F, Bertozzi G, Baldari B, Cantatore S, Testi R, D'Errico S, Di Mizio G, Asmundo A, Castorina S, Salerno M, Pomara C. Preliminary Post-Mortem COVID-19 Evidence of Endothelial Injury and Factor VIII Hyperexpression. *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 9;10(8):575. doi: 10.3390/diagnostics10080575. PMID: 32784826; PMCID: PMC7460315
- [123] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):1033-44. doi: 10.1056/NEJMra1112830. PMID: 23484830
- [124] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461. Epub 2005 May 16. PMID: 15897343
- [125] Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res.* 2006 Mar 3;98(4):463-71. doi: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f. PMID: 16514079
- [126] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer

- MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579
- [127] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579
- [128] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881
- [129] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386565; PMCID: PMC7204765.
- [130] WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19, at <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed on January 12, 2021)
- [131] Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, MacDonald V, Green L, Sivapalaratnam S, Pasi KJ, MacCallum P. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-290. doi: 10.1056/NEJMc2013656. Epub 2020 May 5. PMID: 32369280; PMCID: PMC7217555.
- [132] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.

- [133] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32048163; PMCID: PMC7088566.
- [134] Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, Sperati CJ, Jaar BG. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol.* 2020 Oct 27;21(1):449. doi: 10.1186/s12882-020-02112-0. PMID: 33109103; PMCID: PMC7590240.
- [135] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32247631; PMCID: PMC7110296.
- [136] Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32327202; PMCID: PMC7194105.
- [137] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Pueschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
- [138] Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, Gayam V, Naramala S, Konala VM. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res.* 2020 Jun;12(6):352-361. doi: 10.14740/jocmr4200. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32587651; PMCID: PMC7295554.
- [139] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019 Nov;96(5):1083-1099. doi:

- 10.1016/j.kint.2019.05.026. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31443997; PMCID: PMC6920048.
- [140] Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 9;5(6):935-939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002. PMID: 32292867; PMCID: PMC7142700.
- [141] Sharma Y, Nasr SH, Larsen CP, Kemper A, Ormsby AH, Williamson SR. COVID-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Med.* 2020 Jun 6;2(4):493-497. doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.005. PMID: 32775990; PMCID: PMC7406850.
- [142] Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145190; PMCID: PMC7129165.
- [143] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
- [144] Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7):e6. PMID: 32405603; PMCID: PMC7217643.
- [145] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.

- [146] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops 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. doi: 10.1126/science.abc1669. Epub 2020 May 1. PMID: 32358202; PMCID: PMC7199907.
- [147] Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142773; PMCID: PMC7130181.
- [148] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
- [149] Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065. PMID: 32469387; PMCID: PMC7484225.
- [150] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
- [151] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):699-702. doi: 10.1002/jmv.25915. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598.
- [152] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi:

- 10.1021/acchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.
- [153] Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005 Aug 1;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828. Epub 2005 Jul 25. PMID: 16043521; PMCID: PMC2213088.
- [154] Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre Syndrome. 2020 Nov 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30335287.
- [155] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302082; PMCID: PMC7182017.
- [156] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32616524; PMCID: PMC7371480.
- [157] Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Oct;80(6):441-447. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587. Epub 2020 May 23. PMID: 32449374; PMCID: PMC7256350.
- [158] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
- [159] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326. PMID: 32191259; PMCID: PMC7082763.
- [160] Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Siebelink HM, Smits PC, Tieleman RG, van der Harst P, van Gilst WH, Asselbergs FW; CAPACITY-COVID collaborative consortium. Cardiac complications in patients

- hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Dec;9(8):817-823. doi: 10.1177/2048872620974605. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33222494; PMCID: PMC7734244.
- [161] National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines, at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (accessed on February 18, 2021)
- [162] Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625.
- [163] Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.
- [164] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. PMID: 32211816; PMCID: PMC7097841.
- [165] Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057. Epub 2020 May 18. PMID: 32314455; PMCID: PMC7264681.
- [166] CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2. PMID: 32240123; PMCID: PMC7119513.

- [167] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Sep;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19333547; PMCID: PMC7088164.