

Diplomarbeit

**Einfluss des Tragens von chirurgischen- und FFP2-
Masken auf die physiologischen Parameter bei Kindern
und Jugendlichen**

eingereicht von

Ramona Happernegg

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**LKH Hochsteiermark - Standort Leoben
Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kerbl

Graz, 02.03.2023

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 02.03.2023

Ramona Happernegg eh

Vorwort

In den folgenden Absätzen möchte ich noch kurz darauf zu sprechen kommen, wieso ich mich für dieses Thema entschieden habe.

In den letzten 2 Jahren hatte die Corona-Pandemie die Welt fest im Griff. Innerhalb von Wochen hat sich SARS-CoV-2 auf fast alle Regionen ausgeweitet und weltweit für eine Veränderung des Lebens gesorgt. Vor allem die Lockdowns mit den einhergehenden Kontakteinschränkungen und -verboten stellten eine gravierende Umstellung dar. Aber nicht nur die Lockdowns, auch die vorherrschende Maskenpflicht stellte einen Umstand dar, an welchen man sich erst mal gewöhnen musste.

Zusätzlich wusste man zum Zeitpunkt der Einführung der Masken nicht, welchen Einfluss diese auf das gesamte Leben nehmen würden. Genau deswegen habe ich mich dazu entschieden, zumindest einen kleinen Anteil dieser Fragen in meiner Diplomarbeit zu bearbeiten. Ich wollte wissen, falls physiologische Veränderungen auftreten, welche das sind und ich wollte auch die bislang herausgefundenen psychischen Auswirkungen der Pandemie beleuchten.

Ich hoffe, mit dieser Diplomarbeit die Sorgen der Eltern in Bezug auf ihre Kinder etwas zu reduzieren und einen kleinen Beitrag zum Wissen über Covid-19 und dessen Prävention zu leisten. Der praktische Teil meiner Arbeit soll darauf abzielen, für zukünftige Studien als Grundlage zu dienen und vielleicht andere motivieren, den Jüngsten unserer Gesellschaft ein bisschen mehr Aufmerksamkeit zukommen zu lassen, um auch für diese Bevölkerungsgruppe ein Optimum in einer schweren Zeit herauszuholen.

Danksagung

Bevor ich mich der eigentlichen Diplomarbeit widme, möchte ich mich gerne noch bei einigen Personen bedanken.

Zuallererst bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kerbl, für die großartige Betreuung während der Diplomarbeit. Nicht nur, dass er mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand, sondern auch, dass er mir einen reibungslosen Ablauf meiner Testphasen ermöglicht hat und immer bemüht war, mir bei allen Schwierigkeiten weiter zu helfen. Ebenso möchte ich mich dafür bedanken, dass er mich dazu motiviert hat, die Diplomarbeit auch zu einer Publikation zu machen.¹ Dank seiner Hilfe konnte auch diese Hürde gemeistert werden und ich durfte eine Menge Erfahrung sammeln.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden, Freundinnen und meinem Partner bedanken, welche mir in dieser Zeit meinen Rücken gestärkt haben und mir immer wieder mit motivierenden Worten zur Seite standen.

Einen besonderen Dank möchte ich auch meinem Bruder aussprechen, welcher mir immer zur Seite gestanden ist. Er motivierte mich meinen Traum zu verfolgen und unterstützte mich in allen Phasen meines Weges. Ohne ihn und seine Hilfe wäre alles sehr viel schwieriger gewesen.

Zu guter Letzt gebührt der wohl größte Dank meinen Eltern. Ohne sie wäre ich nicht in der Lage, jetzt an der Stelle zu stehen an der ich bin. Vielen Dank für die Unterstützung in den vergangenen Jahren und die aufbauenden Worte bei Schwierigkeiten entlang des Weges.

¹ R. Happernegg, R. Kerbl, “The influence of wearing surgical and FFP2 face masks on physiological parameters in children and adolescents – a pilot study”, Thieme - Klinische Pädiatrie, 1 Feb 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	vi
Zusammenfassung	vii
Abstract.....	viii
1 Einleitung	1
1.1 Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SarsCoV-2) – Covid 19	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Ätiologie und struktureller Aufbau der Coronaviren	2
1.1.3 Pathomechanismus und Virologie	4
1.1.4 Varianten	7
1.1.5 Therapie und Impfung	10
1.2 Psychosozialer Hintergrund: Soziale und psychische Belastungen.....	18
1.2.1 Auswirkungen der Maskenpflicht auf Emotionserkennung und Kommunikation.....	18
1.2.2 Psychosoziale Auswirkungen des Maskentragens	21
1.2.3 Auswirkungen von Covid-19 auf die Mentale Gesundheit	22
1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund: Physiologische Herausforderungen	26
1.3.1 Äußere Atmung	26
1.3.2 Innere Atmung.....	28
1.3.2.1 Glykolyse	29
1.3.2.2 β -Oxidation.....	31
1.3.2.3 Citratzyklus	33
1.3.2.4 Atmungskette	35
1.3.3 Herzfrequenz	36
1.3.4 Sauerstoffsättigung	38
2 Material und Methoden	40
2.1 Aufbau der Studie	40
2.2 Ziel und Nutzen der Studie	41

2.3	Teilnahmekollektiv	42
2.3.1	Teilnahmegruppen	42
2.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnahmegruppen	43
2.4	Datenerhebung und Datenauswertung	44
2.5	Praktische Durchführung	45
2.6	Materialien und Instrumente	48
3	Ergebnisse und Interpretation	50
4	Diskussion	65
5	Literaturverzeichnis	68

Abkürzungen und deren Erklärung

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
ORF	open reading frames
RdRp	RNA dependent RNA polymerase / RNA-abhängige RNA-Polymerase
RBD	receptor-binding-domain / Rezeptorbindungsdomäne
TMPRSS2	Transmembran-Serin-Protease 2
ARDS	acute respiratory distress syndrome
VOCs	Variants of Concern
VOIs	Variants of Interest
SGTF	S-Gene Target Failure
JAK-STAT	JAK: Januskinase, STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription
TTS	Thrombose -mit Thrombozytopenie-Syndrom
EUL	Emergency Use Listing

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktureller Aufbau des Coronavirus und Bindungsstelle des Wirtes [2]	4
Abbildung 2: A-linkes Bild: struktureller Aufbau des Spike-Proteins; B-rechtes Bild: Beziehung zwischen dem S-Protein und dem ACE-II Rezeptor der Wirtszelle [6].....	5
Abbildung 3: Bindung, Eintritt und Replikationszyklus von SARS-CoV-2 [2]	6
Abbildung 4: VOC's und ihre Rezeptorbindungsdomäne [1]	8
Abbildung 5: Immunreaktion nach Impfung mit mRNA-Impfstoff. [6]	11
Abbildung 6: Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von Covid-19. [3].....	14
Abbildung 7: Teilungsgenerationen Bronchialbaum [25].....	26
Abbildung 8: Konduktionszone und Diffusion-/Respirationszone [25].....	27
Abbildung 9: Glykolyse [26].....	29
Abbildung 10: Aktivierung der Fettsäuren und β -Oxidation [26].....	31
Abbildung 11: Citratzyklus und seine Reaktionen [26]	33
Abbildung 12: Atmungskette [26].....	35
Abbildung 13: a) gesteigerte Vorlast, b) gesteigerte Nachlast [25]	36
Abbildung 14: Pulsoxymeter - Hersteller Nonin Medical Inc.....	48
Abbildung 15: EKG- und CO ₂ -Messgerät - Hersteller Alpha Trace medical Systems	48
Abbildung 16: Transcutanes CO ₂ -Messgerät - Hersteller Drott Medizintechnik.....	49
Abbildung 17: Graphische Darstellung der inspiratorischen Werte. Im Vergleich stehen die inspiratorischen Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske	51
Abbildung 18: Graphische Darstellung der expiratorischen Werte. Im Vergleich stehen die expiratorischen Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske	53
Abbildung 19: Graphische Darstellung der transcutanen CO ₂ -Werte. Im Vergleich stehen die transcutanen CO ₂ -Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske	55
Abbildung 20: Graphische Darstellung der Herzfrequenz pro Minute. Im Vergleich steht die Herzfrequenz ohne Maske, mit den Herzfrequenzen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske	57
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Atemfrequenz pro Minute. Im Vergleich steht die Atemfrequenz ohne Maske, mit den Atemfrequenzen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske	60

Abbildung 22: Graphische Darstellung der Atemfrequenz pro Minute. Im Vergleich stehen die Sauerstoffsättigung ohne Maske, mit den Sauerstoffsättigungen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske 63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung inspiratorischer CO ₂ -Werte ohne Maske zu inspiratorischen CO ₂ -Werten mit chirurgischer Maske	50
Tabelle 2: Gegenüberstellung inspiratorischer CO ₂ -Werte ohne Maske zu inspiratorischen CO ₂ -Werten mit FFP2-Maske	50
Tabelle 3: Gegenüberstellung expiratorischer CO ₂ -Werte ohne Maske zu expiratorischen CO ₂ -Werten mit chirurgischer Maske	52
Tabelle 4: Gegenüberstellung expiratorischer CO ₂ -Werte ohne Maske zu expiratorischen CO ₂ -Werten mit chirurgischer Maske	52
Tabelle 5: Gegenüberstellung transcutaner CO ₂ -Werte ohne Maske, zu transcutanen CO ₂ -Werten mit chirurgischer Maske	54
Tabelle 6: Gegenüberstellung transcutaner CO ₂ -Werte ohne Maske, zu transcutanen CO ₂ -Werten mit FFP2-Maske	54
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Herzfrequenz ohne Maske zur Herzfrequenz mit chirurgischer Maske	56
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Herzfrequenz ohne Maske zur Herzfrequenz mit FFP2-Maske	56
Tabelle 9: Gegenüberstellung der Atemfrequenz ohne Maske zur Atemfrequenz mit chirurgischer Maske	59
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Atemfrequenz ohne Maske zur Atemfrequenz mit FFP2-Maske	59
Tabelle 11: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigung ohne Maske zu der Sauerstoffsättigung mit chirurgischer Maske	62
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigung ohne Maske zu der Sauerstoffsättigung mit FFP2-Maske	62

Zusammenfassung

In den letzten Jahren beschäftigte SARS-CoV-2 die gesamte Bevölkerung weltweit. Vor allem die Jüngsten traf die Pandemie mit voller Härte, und genau diese Auswirkungen stellen den Grundstein dieser Arbeit dar. Die Diplomarbeit umschließt zwei Teile. Im ersten Teil werden Themen, SARS-CoV2 betreffend, und die Physiologie der äußeren und inneren Atmung sowie der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung besprochen. Dabei wird insbesondere auch ein Augenmerk auf die emotionalen Auswirkungen der Pandemie gelegt. Der zweite Teil befasst sich mit den Auswirkungen des Maskentragens auf die physiologischen Parameter. Das Tragen von Masken wurde zu Zeiten der Coronapandemie verpflichtend. Dementsprechend stellte sich die Frage, ob und wie es vor allem Kinder und Jugendliche beeinflusst. Die Diplomarbeit wurde, um gleichmäßige Bedingungen zu schaffen, im Schlaflabor durchgeführt. Abwechselnd wurden sowohl mit chirurgischer als auch mit FFP2 Maske Testreihen durchgeführt um potenzielle Änderungen im Bereich der physiologischen Parameter erkennen und auswerten zu können. Hierbei zeigte sich, dass sich zumindest in Ruhebedingungen keine gravierenden Auswirkungen auf die Blutgase zeigten. Die inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Level zeigten sich deutlich erhöht, dies ist vermutlich Folge des zusätzlichen Totraums, der durch die Maske entsteht. Auf die Blutgase wirkt sich dies nicht negativ aus, sodass für gesunde Kinder die Maske offensichtlich diesbezüglich kein Risiko darstellt.

Abstract

In recent years, SARS-CoV2 has occupied the entire population worldwide. Especially the youngest were hit hard by the pandemic and it is precisely these effects that form the cornerstone of this work.

The diploma thesis consists of two parts. In the first part, topics related to SARS-CoV-2 and the physiology of external and internal respiration as well as heart rate and oxygen saturation are discussed. Particular attention is also paid to the emotional effects of the pandemic. The second part deals with the effects of mask wearing on physiological parameters. Wearing masks has become mandatory during the Covid-19 pandemic and the question arose as to whether and - if so - how it would affect children and adolescents. The diploma thesis was carried out in the sleep laboratory to create uniform conditions. Test series were carried out alternately with both the surgical and the FFP2 mask to be able to identify and evaluate potential changes of physiological parameters. It was shown that at least under resting conditions there were no serious effects on blood gases. The inspiratory and expiratory CO₂ levels were clearly elevated, this is most likely due to the additional dead space created by the mask. There was no significant negative impact on blood gases. Thus, face masks applied for Covid-19 prevention apparently bear no significant risk for healthy children.

1 Einleitung

1.1 Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SarsCoV-2) – Covid 19

Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SarsCoV-2) gehört zur Familie der umhüllten einsträngigen RNA-Viren und gilt als das auslösende Pathogen der Erkrankung COVID-19. Dieses Coronavirus übersteigt die bereits von 2002 und 2012 bekannten hoch pathogenen Coronavirusstämme, severe acute respiratory coronavirus (SarsCoV) und Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) sowohl bezüglich ihrer Ausbreitung als auch in der Anzahl der infizierten Personen und wurde im März 2020 offiziell von der WHO als Pandemie ausgerufen. [1]

Im anschließenden Kapitel wird auf die Virologie und den molekularbiologischen Aufbau, den Pathomechanismus und die unterschiedlichen Varianten, welche im Rahmen dieser andauernden Pandemie aufgetreten sind, sowie auf die Therapie näher eingegangen. Ebenso wird die Erkrankung bei Infektion von Kindern und Jugendlichen am Ende des allgemeinen Teils beleuchtet.

Dies soll dazu dienen, einen Überblick über eine Erkrankung zu erhalten, welche das öffentliche Gesundheitssystem seit geraumer Zeit fordert und jeden Einzelnen und jede Einzelne, sei es auf sozialer, beruflicher oder gesundheitlicher Ebene vor Herausforderungen stellt.

1.1.1 Allgemeines

Seinen Ursprung nahm COVID-19 im Dezember 2019 in Wuhan, China. Dort wiesen innerhalb kurzer Zeit viele Einwohner und Einwohnerinnen eine Pneumonie unklarer Ursache auf. Ähnlich wie zu den bereits beiden bekannten Coronavirusstämmen, Sars-CoV und MERS, zeigten die Patienten und Patientinnen Symptome einer viralen Pneumonie, inklusive Fieber, Husten und ein unangenehmes Gefühl im Brustkorb. In schweren Fällen kamen noch Dyspnoe und pulmonale Infiltrate hinzu. [2] [3] Mittels Metagenom-RNA Sequencing konnte ein neuartiges, bis dahin unbekanntes Coronavirus mit dem Ausbruch dieser viralen Pneumonien in Zusammenhang gebracht werden. Innerhalb weniger Wochen wurde aus einer regionalen Erkrankung eine Pandemie, was für eine sehr hohe Ansteckungs- und Übertragungsrate des Virus spricht. Vor dem Ausbruch von Sars-CoV-2 waren insgesamt 6 Corona-Stämme bekannt, welche Menschen infizieren und Atemwegserkrankungen auslösen konnten. [2]

HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 und HKU1 sind Coronaviren, welche in erster Linie Erkrankungen der oberen Atemwege auslösen und eher milde Verläufe zeigen. Schwere Verläufe und Infektionen treten selten, jedoch hauptsächlich bei Säuglingen, Kleinkindern und älteren Menschen auf. Sars-CoV und MERS, welche wie bereits erwähnt 2002 und 2012 für schwere Atemwegserkrankungen der unteren Atemwege und schwere Verläufe sorgten, stellen die beiden gefährlicheren der sechs bekannten Coronaviren dar. [2]

1.1.2 Ätiologie und struktureller Aufbau der Coronaviren

Sars-CoV-2 ist ein umhülltes einsträngiges RNA-Virus aus der Subfamilie der Coronavirinae, diese gehören zur Familie der Coronaviridae und zur Ordnung der Nidovirales. Die charakteristischen Eigenschaften der Nidovirales umfassen ein sehr umfangreiches Genom für RNA-Viren, eine sehr hohe Replikation aufgrund konservierter genomischer Organisation, eine einzigartige Enzymaktivität und ein umfangreiches ribosomales Frameshifting aufgrund der Expression von nichtstrukturellen Genen. Basierend auf dem Genom wird die Subfamilie der Coronavirinae in alpha-CoV, beta-CoV, gamma-CoV und delta-CoV unterteilt. Der derzeitige bestehende Virus Sars-CoV-2 gehört zum Typ beta-CoV. [4]

Die Coronaviren haben mit einer Genomgröße von 26-32 kb das umfassendste Genom aller RNA-basierten momentan bekannten Viren. Zusätzlich besitzen sie einen 5' und 3' poly-A Schwanz. Das 5'-Teil beinhaltet einen Großteil des Genoms und enthält open reading frames (ORF), welche für die Codierung von Proteinen für die virale Replikation verantwortlich sind. [3] Das 3'-Ende (Virion) wiederum enthält die vier Strukturproteine. Zu diesen Schlüsselproteinen der Coronaviren zählen die Membran(M)-, die Hüllen(E)-, die Nukleokapsid(N)- und die Spike(S)-Proteine. Ebenso codiert das 3'-Ende für das Haemagglutinin-Esterase(HE)-Protein. [2] [4]

Die beiden ORF, 1a und 1b, werden in die Polyproteine 1a und 1b translatiert. Diese Polyproteine werden im Anschluss von viralen Proteasen prozessiert, um insgesamt 16-Nichtstrukturproteine herzustellen. Unter diesen ist vor allem die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp=RNA dependent RNA polymerase) aufgrund der Hilfe bei der Replikation der viralen RNA über die Transkription eines Minus Stranges von großer Bedeutung. [3] [5] Das S-Protein ist ein Glykoprotein und in zwei Untereinheiten, S1 und S2, unterteilt. Veränderungen im S-Protein sind maßgeblich für die Wirtsvielfalt und die Vielfalt im Gewebetropismus von Coronaviren verantwortlich. Grundsätzlich ist das S-

Glykoprotein ein Typ-1-Membranprotein mit verschiedenen funktionellen Domänen in der Nähe der Amino-(S1) und Carboxy-(S2) Termini. Das S2-Terminal stellt ein Transmembranprotein dar und ist verantwortlich für die Anheftung und Fusion von Wirtszellmembran und Virusmembran, ebenso wie für die Anheftung einer infizierten Zelle an eine benachbarte gesunde Zelle. Die S1-Untereinheit dagegen befindet sich peripher und ist in erster Linie mit Rezeptorbindungsfunktionen assoziiert. Im Allgemeinen erleichtert das S-Glykoprotein die virale Bindung an anfällige Zellen, ist verantwortlich für die Zellfusion und induziert die Bildung von neutralisierenden Antikörpern. Das N-Protein ist das einzige Strukturprotein, welches das Nukleokapsid bildet und an der Bildung von RNA-Komplexen, welche bei der Virustranskription und Virusassemblierung helfen, beteiligt ist. Es spielt eine Rolle in der Replikation der viralen RNA und in der zellulären Antwort des Wirtes bei einer Infektion. Des Weiteren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Produktion von N-Proteinen und der erhöhten Bildung von Virus-ähnlichen Partikeln. Das am häufigsten vorkommende Strukturprotein ist das M-Protein, welches die Form der Virushülle definiert. Ebenso spielt es eine zentrale Rolle bei der Assemblierung des Virus, hierbei kommt es zu einer Ausbildung von Kompartimenten, in welchen sowohl Virus- als auch Wirtsfaktoren aufeinandertreffen, um neue Viruspartikel zu schaffen. Das E-Protein ist das rätselhafteste und kleinste der großen Strukturproteine, es wird vor allem von der infizierten Zelle während des viralen Replikationszyklus stark exprimiert. Obwohl es derart stark exprimiert wird, wird nur ein kleiner Teil des E-Proteins auch tatsächlich in die Virionhülle eingearbeitet. Ihm werden grundsätzlich drei Funktionen zugeschrieben: [2] [4]

- 1) Beteiligung am Virusaufbau über die Interaktion mit dem M-Protein
- 2) Freisetzung von Virionen über die hydrophobe Transmembrandomäne
- 3) Einbau in die pathogenetische Hülle des Virus

Das letzte Strukturprotein, bezeichnet als Haemagglutinin-Esterase Protein, ist vor allem für die Rezeptorbindung und die Wirtsspezifität verantwortlich. [2] [4]

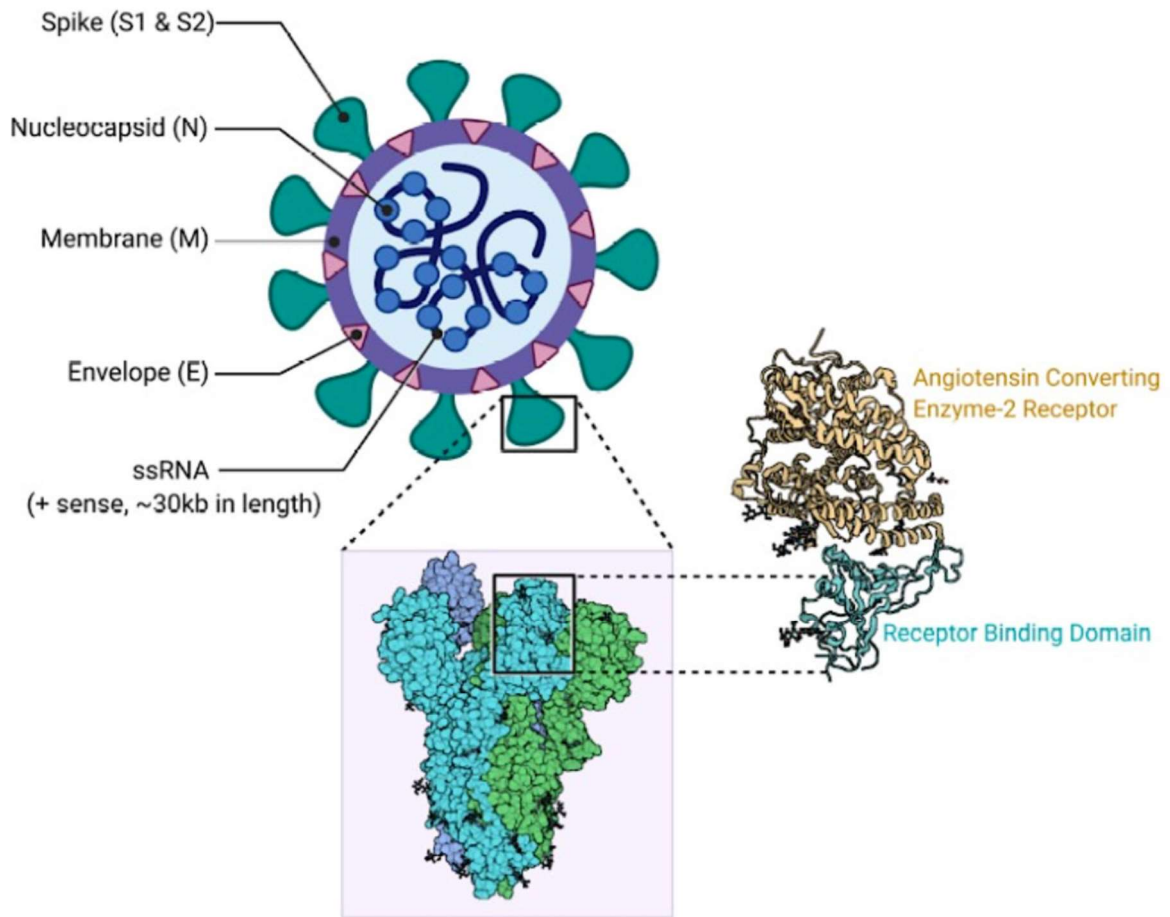


Abbildung 1: Struktureller Aufbau des Coronavirus und Bindungsstelle des Wirtes [2]

1.1.3 Pathomechanismus und Virologie

Der Hauptinfektionsweg sowohl von SARS-CoV als auch von SARS-CoV-2 besteht in einer Bindung des Spike-Proteins an den ACE-II Rezeptor der Wirtszellen. Hierbei unterscheiden sich die beiden SARS-CoV von MERS, dieses nutzt als Bindungsstelle Dipeptidyl-Peptidase 4 oder CD26. Das Spike-Protein unterteilt sich in 2 Untereinheiten, bezeichnet als S1 und S2, wovon jedes jeweils drei S1/S2-Untereinheiten besitzt und damit aus jedem Spike-Protein ein Trimer entsteht. (siehe Abbildung 2) Die S1-Untereinheit ist verantwortlich für die Rezeptorbindung mittels der receptor-binding-domain (RBD), eine 211 Aminosäuren lange Region an der C-Domäne von S1. Sie besitzt die Schlüsselrolle beim Eintritt des Virus und ist das Ziel für neutralisierende Antikörper. Die S2-Untereinheit hingegen beinhaltet das Fusionsprotein als auch die Transmembran-Domäne. [3] [6]

Die Infektion der Wirtszelle geschieht über zwei Hauptmechanismen, zum einen, wie bereits erwähnt, über die Bindung des viralen S-Proteins an den ACE-II Rezeptor des Wirts und zum anderen über das S-Protein-Priming der Proteasen der Wirtszelle, genauer der Transmembran-Serin-Protease 2 (TMPRSS2). [6]

ACE-II ist eine Typ-I Transmembranmetallocarboxypeptidase und präsentiert sich in zahlreichen Zelltypen, wie zum Beispiel Endothelzellen, Pneumozyten-Typ 2 in der Lunge und Enterozyten. Durch das häufige Vorkommen von ACE-II lässt sich auch die große Variabilität der Symptomatik von Covid-19 besser erklären, diese reicht von Fieber und Husten bis hin zu gastrointestinalen Symptomen. [6]

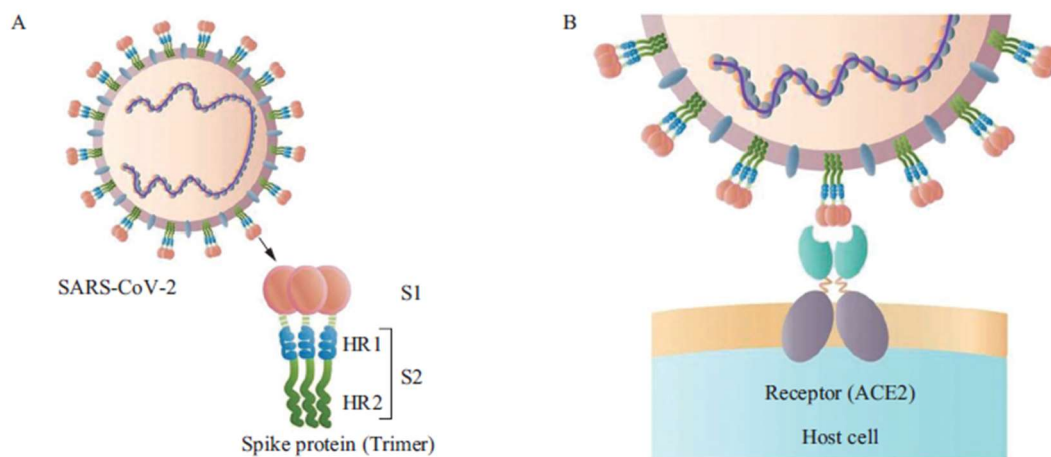


Abbildung 2: A-linkes Bild: struktureller Aufbau des Spike-Proteins; B-rechtes Bild: Beziehung zwischen dem S-Protein und dem ACE-II Rezeptor der Wirtszelle [6]

Die RBD des viralen S-Proteins, ersichtlich als S1 in Abbildung 2 ist signifikant für die virale Infektiosität von Coronaviren. Es zeigte sich, dass die Konfiguration des Trimers, also die S1 Untereinheit und dementsprechend auch die RBD, von SARS-CoV-2 eine höhere Affinität gegenüber dem ACE-II Rezeptor aufweist als alle bekannten Coronaviren davor. Dies ist ein weiterer Faktor für die multiplen Symptome, welche während einer SARS-CoV-2 Infektion auftreten können. Mutationen, welche vor allem das S-Protein betreffen und in den späteren Absätzen noch genauer besprochen werden, können dementsprechend einen sehr großen Einfluss auf den Tropismus, die Infektiosität und letztendlich auch auf die Tödlichkeit des Virus innehaben. [6]

Das Coronavirus wird grundsätzlich zuerst von Toll-like Rezeptoren auf den Wirtszellen erkannt, dieser Schritt löst die Aktivierung von NF- κ B aus, dies wiederum führt zur Aktivierung des ACE-II Rezeptors auf den Endothelzellen des Respirations- und

1.1.4 Varianten

Im Laufe der Pandemie haben sich ausgehend vom ursprünglichen Virus zahlreiche Veränderungen im Hinblick auf Virulenz, Impfdurchbrüche, Mortalität und Symptomausprägung gezeigt. Dieser Umstand lässt sich auf die Ausbildung verschiedener Varianten durch Mutationen zurückführen. Im folgenden Kapitel wird auf die bestehenden Varianten und ihre Auswirkungen eingegangen.

Aufgrund dieser Mutationen wurden neue Varianten von der WHO zum einen in Variants of Concern (VOCs) und zum anderen in Variants of Interest (VOIs) unterteilt. Als VOCs wurden die Varianten Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omicron klassifiziert. Eine Zuteilung zu VOC erfolgt dann, wenn die neue Variante in Zusammenhang mit folgenden Punkten steht und demnach als besorgniserregend eingestuft wurde: [7] [8]

- Erhöhte Übertragbarkeit oder Virulenz
- Verringerung der Neutralisierung durch Antikörper, welche durch Infektion oder Impfung entsteht
- Fähigkeit, einer Detektion/Erkennung zu entgehen
- Abnahme der Wirksamkeit von Therapeutika oder Impfungen [7]

Als VOIs werden jene Varianten klassifiziert, bei welchen spezifische genetische Marker mit Veränderungen in den gleichen Punkten wie jenen der VOCs in Verbindung gebracht werden können [8], jedoch noch nicht als besorgniserregend eingestuft wurden, sondern aufgrund dessen unter Beobachtung stehen. Laut WHO zählen Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda und My zu den klassifizierten VOIs. [7] [8]

Zur Ausbildung verschiedener Varianten eines Virus bedarf es einer Mutation des Grundstammes. Dabei ließ sich eine Mutation, welche das RBD betrifft und N501Y benannt wurde, in allen bekannten VOC's mit Ausnahme der Deltavariante nachweisen. Diese sorgt für eine erhöhte Affinität des Spike-Proteins zum ACE-II-Rezeptor, was dazu führt, die virale Anheftung und somit auch den Eintritt in die Wirtszelle zu erhöhen. Gemeinsam mit NBD dient RBD als das dominante Neutralisationsziel und erleichtert damit die Antikörperproduktion als Reaktion auf Impfstoffe und Antiseren. Mutationen in den RBD können somit dafür sorgen, dass die neue Variante weniger Angriffsfläche für Impfstoffe

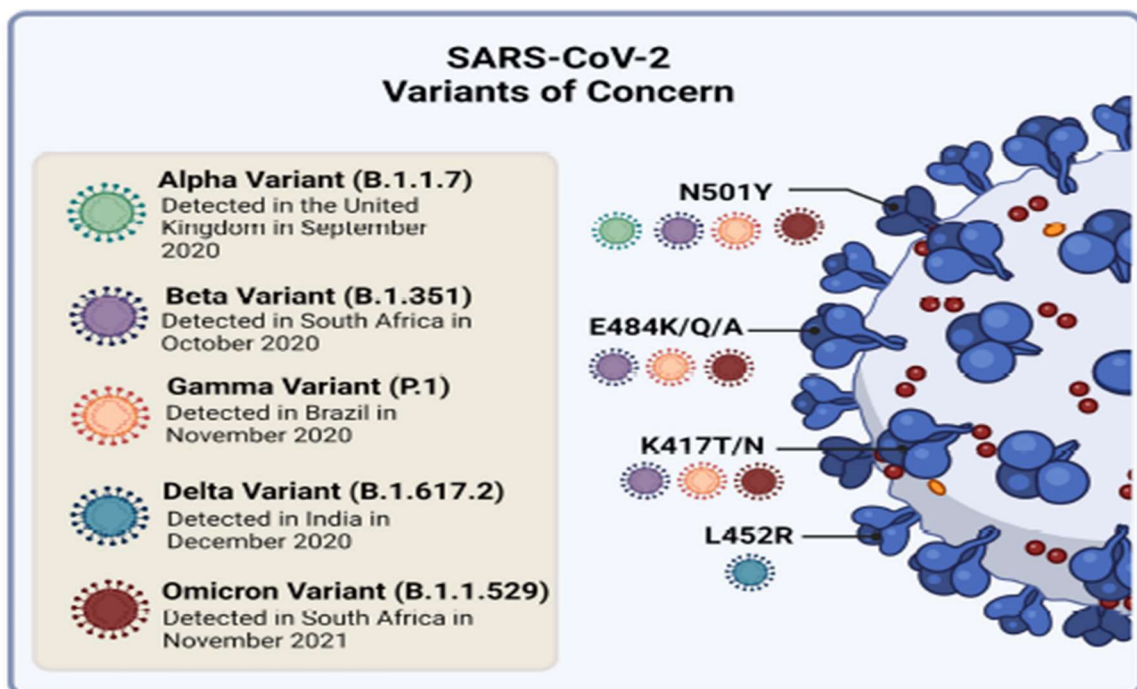


Abbildung 4: VOC's und ihre Rezeptorbindungsdomäne [1]

bietet und sich dem natürlichen Immunsystem leichter entziehen kann. Zusätzlich konnte man nachweisen, dass diese Mutation allein ausreicht, um die Affinität zwischen RBD und ACE-II um das circa Zehnfache zu erhöhen. [7] [8]

Die sich im Umlauf befindlichen VOC's mit den für ihre Virulenz und Immunumgehung sorgenden RBD sind in Abbildung 4 dargestellt.

Die erste Abstammung des ursprünglichen SARS-CoV-2 Virus wurde als B.1.1.7 oder auch als Alpha-Variante bezeichnet. Diese wurde zum einen mittels Genomsequenzierung, als auch mit häufig verwendeten kommerziellen Assays identifiziert. Bei zweitem fiel auf, dass sich die Variante vor allem durch das Fehlen des S-Gens (S-Gene Target

Failure=SGTF) in PCR-Proben kennzeichnet. Insgesamt enthält die Alpha-Variante 17 Mutationen im viralen Genom, wovon wiederum 8 (Δ 69-70 Deletion, Δ 144 Deletion, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A und D1118H) das S-Protein (Spike-Protein) betreffen. Wie bereits erwähnt sorgt die Mutation N501Y für eine erhöhte Affinität des S-Proteins zum ACE-II Rezeptor und damit zur Erhöhung der viralen Anheftung und des Eintritts in die Wirtszelle. Des Weiteren zeigte sich, dass diese Variante, im Vergleich zu anderen Sars-CoV Viren, verantwortlich für schwerere Verläufe eine erhöhte Mortalität ist. [7] [8]

Die zweite Abstammung wurde als B.1.351 oder auch als Beta-Variante bezeichnet. Diese wies insgesamt neun Mutationen (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G und A701V) im Spike-Protein auf, drei davon (K417N, E484K, and N501Y) im RBD, wodurch die Affinität zu ACE-II erhöht wird. Besonders auffallend an der Beta-Variante war, dass sie ein erhöhtes Übertragungsrisiko und eine verringerte Neutralisierung durch monoklonale Antikörpertherapie aufweist. [7] [8]

Als dritte VOC wurde die Abstammung P.1 identifiziert, welche auch als Gamma-Variante bekannt ist. Diese weist insgesamt zehn Mutationen (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K und N501Y) im Spike-Protein auf, wovon drei (L18F, K417N, E484K) sich wie bei der Beta-Variante im RBD befinden. Auch bei dieser Variante ist es vor allem wichtig, dass sie eine Verringerung der Neutralisierung durch monoklonale Antikörpertherapien, Rekonvaleszenzseren und Impfsen aufweist. [7] [8]

Die vierte VOC stellte die Abstammung B.1.617.2 dar, welche auch unter dem Namen Delta-Variante bekannt ist. Anders als die Varianten davor findet sich hier keine N501Y Mutation, insgesamt finden sich jedoch zehn Mutationen (T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R und D950N) am Spike-Protein. Diese Variante wurde am Beginn als VOI (Variant of interest) eingestuft, aufgrund der rapiden Ausbreitung wurde sie jedoch zu einem VOC hochgestuft. Sie zählt, mit hauptsächlich milden Verläufen, als die harmloseste der fünf VOC's. [7]

Die letzte VOC stellt die Abstammung B.1.1.529 dar. Omicron wurde aufgrund von mehr als dreißig Mutationen im Spike-Protein und dem schnellen Anstieg an Neuinfektionen sehr schnell als VOC eingestuft. Als bekannte Mutationen zählen: [7]

- T91 im Hüllen-(E=envelope) Protein
- P13L, E31del, R32del, S33del, R203K und G204R im Nucleocapsid Protein

- D3G, Q19E und A63T im Membran Protein
- N211del/L212I, Y145del, Y144del, Y143del, G142D, T95I, V70del, H69del und A67V in der N-Domäne des Spike-Proteins
- Y505H, N501Y, Q498R, G496S, Q493R, E484A, T478K, S477N, G446S, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L und G339D in der RBD des Spike-Proteins
- D796Y im Fusionspeptid des Spike-Proteins und
- L981F, N969K, Q954H im Heptad repeat 1 des Spike-Proteins [7]

Zusätzlich sind noch weitere Mutationen in den Nicht-Strukturproteinen sowie im Spike-Protein aufgetreten. Ersten Einschätzungen zufolge weist die Variante Omicron eine 13-fach erhöhte Infektiosität auf und ist 2,8-mal infektiöser als die Delta Variante. [7]

Bis dahin wirksame monoklonale Antikörper erwiesen sich gegen Omicron als wirkungslos, den einzigen noch wirksamen monoklonalen Antikörper stellt Sotrovimab dar. Aufgrund der beiden Mutationen, K417N (auch in der Beta-Variante nachzuweisen) und E484A wird Omicron eine überwältigende disruptive Wirkung zugewiesen, welche mit den vermehrten Impfdurchbrüche dieser Variante in Verbindung gebracht wird. [7]

1.1.5 Therapie und Impfung

Es existieren zahlreiche Therapieansätze um Covid-19 zu behandeln, hier zu erwähnen sind bei die antivirale- und Immuntherapie sowie die Sauerstofftherapie. Der Versuch, auf eine Rekonvaleszenztherapie mit Plasma zurückzugreifen, ist umstritten. Bei schweren Verläufen kann mit Dialyseverfahren und invasiver Beatmung versucht werden, eine Verbesserung der klinischen Situation zu erreichen. Um den bereits erwähnten Cytokinsturm zu hemmen, werden JAK-STAT Signaling Inhibitoren eingesetzt. Der wichtigste Schritt zur Prävention der Infektion und schweren Erkrankung durch SARS-CoV-2 stellt jedoch die Forschung im Bereich der Impfstoffe dar. [9]

Im folgenden Abschnitt wird auf die Therapie und vor allem die vorhandenen Impfstoffe näher eingegangen.

Die momentan zur Verfügung stehenden Impfstoffe lassen sich in mehrere Kategorien einteilen, diese umfassen DNA- und mRNA-Impfstoffe, nicht replizierende virale Vektor-Impfstoffe, inaktivierte/Totimpfstoffe, abgeschwächte Lebendimpfstoffe, Subunit-Impfstoffe sowie trainierende (das erworbene Immunsystem beeinflussende) immunitätsbasierte Impfstoffe. [10]

1 DNA-Impfstoffe

Diese können, wie virale Infektionen, in die Zellen eindringen und das wirtseigene Proteintranslationssystem dazu verwenden, Zielantigene zu generieren. Als körpereigene Immunogene sorgen diese Impfstoffe für eine gleichzeitige Antwort des humoralen und zellulären Immunsystems. Ein sehr großer Nachteil besteht in der Verfügbarkeit des Impfstoffes im Körper, da dieser in den Nucleus eindringen muss und dies einen zusätzlichen elektrischen Pulsgeber, wie Elektroden, erfordert. Basierend auf dieser Schwierigkeit sind momentan keine DNA-Impfstoffe für Covid-19 zugelassen. [10]

2 mRNA-Impfstoffe

Anders als bei den DNA-Impfstoffen müssen die mRNA-Impfstoffe lediglich in das Cytoplasma eingeschleust werden, um ihre Zielantigene erstellen zu können, daher ist eine leichtere Herstellung und Verfügbarkeit gegeben. Im Allgemeinen besteht dieser Impfstoff nur aus dem genetischen Code eines einzelnen Antigens, im Fall von SARS-CoV-2 dem S-Protein-Antigen, welches in eine Hülle gewickelt ist und von Nanopartikeln transportiert wird. Bei Injektion verwendet der menschliche Körper den viralen genetischen Code zur Herstellung des codierten Antigens, um anschließend darauf zu reagieren und Antikörper herzustellen. Ein Vorschlag der adaptiven Immunantwort nach mRNA-Impfungen ist in Abbildung 5 dargestellt. [6] [10]

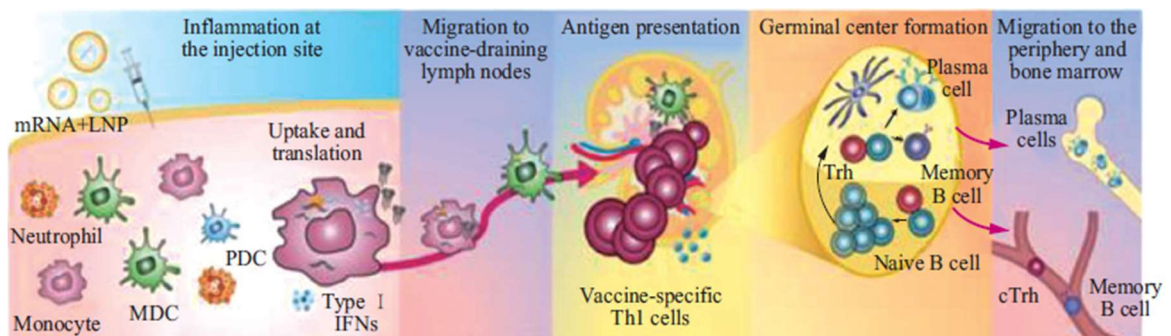


Abbildung 5: Immunreaktion nach Impfung mit mRNA-Impfstoff. [6]

Die lokale Entzündung an der Injektionsstelle sorgt für die Einwanderung von immunologischen Zellen, einschließlich neutrophilen Granulozyten, Monozyten, myeloiden dendritischen Zellen (MDC) und plasmazytoiden dendritischen Zellen (PDC). Den neutrophilen Granulozyten ist es möglich, Nanopartikel effizient aufzunehmen, Monozyten und MDC's sind effizient in der Translation von mRNA. Es kommt zur Stimulation der Sekretion von Typ 1-Interferon. Die Zellen mit der aufgenommenen mRNA wandern zu den drainierenden Lymphknoten der Injektionsstelle. Dort findet die Antigenpräsentation an T-Zellen und die Interaktion von Antigen und B-Zellen statt, dies führt zur Ausbildung von Keimzentren, wodurch B-Gedächtniszellen und antikörperproduzierende Plasmazellen gebildet werden. Letztere wandern in die Peripherie und das Knochenmark. [6]

3 Virale Vektor-Impfstoffe

Anders als die mRNA-Impfstoffe verwenden virale Vektor-Impfstoffe im Allgemeinen die DNA des S-Proteins. Ebenso wird anstatt von Nanopartikeln als Transportmittel des genetischen Codes in den Körper ein modifizierter Virus, welches sich vom SARS-CoV-2 Virus unterscheidet angewandt.

Sobald dieses Adenovirus, welches die DNA des S-Proteins enthält, in den Körper eintritt, werden die viralen Proteine produziert und damit die Immunantwort gestartet. [6]

4 Totimpfstoffe

Sie sind die klassischste und am häufigsten verwendete Form von Impfstoffen. Sie rufen eine effiziente humorale Immunantwort hervor und sind einfach in der Herstellung. Wie der Name schon sagt, werden abgetötete Viren verwendet oder besser gesagt die vorhandenen Viren (in diesem Fall SARS-CoV-2) mithilfe von Chemikalien (wie Formaldehyd oder β -Propiolacton), Hitze oder Strahlung (ultraviolett) inaktiviert. Bei SARS- und MERS Totimpfstoffen konnte in Mäusen und Ratten ein hoher Titer an neutralisierenden Antikörpern erreicht werden, es zeigte sich jedoch auch, dass die Schutzwirkung dieser Impfungen nicht ausreicht, weil es zu einer zu geringen Aktivierung der zellulären Immunantwort kam. Ebenso stellt die Produktion dieser Impfstoffe ein gewisses biologisches Risiko dar, da hierfür große Mengen an lebenden Viren gelagert werden müssten. [6] [10]

5 Attenuierte Lebendimpfstoffe, Subunit-Impfstoffe und trainierende immunitätsbasierte Impfstoffe

Sie sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Anwendung bei SARS-CoV-2 empfohlen. Insbesondere die abgeschwächten Lebendimpfstoffe scheinen nach mehreren Zyklen in Zellen wieder an Virulenz zu gewinnen und tragen so ein hohes biologisches Risiko. Bei den Subunit-Impfstoffen (sie gelten als sicherste Variante) besteht das Problem, dass sie nicht über MHC-I präsentiert werden können und keine wirksamen sensibilisierten zytotoxischen T-Zellen produzieren. In Anbetracht der Wichtigkeit der zellulären Immunantwort, um Coronaviren aus dem Körper zu eliminieren, könnten sie maximal in Kombination mit anderen Impfstoffen verabreicht werden. Das größte Problem bei den immunbasierten Impfstoffen stellt die große Variabilität in Produktionsstandards dar. Selbst wenn Impfstoffe dieser Art eine Zulassung bekommen sollten, so ist nicht eindeutig geklärt, welche Qualitätsstandards erreicht werden müssen um einen gewissen Schutzmechanismus gegen Covid-19 hervorzurufen. [6] [10]

Die zwei bekanntesten mRNA-Impfstoffe, welche sich momentan auf dem Markt befinden, stammen von den Herstellern Pfizer-BioNTech Inc. (USA, in 90 Ländern zugelassen) und Moderna Inc. (USA, in 54 Ländern zugelassen). Die Zulassung für die Impfstoffe, BNT162b1/BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) und mRNA-1273 (Moderna) erfolgte zunächst für Personen ab 18 Jahren, wurde jedoch sowohl für Pfizer-BioNTech als auch Moderna jüngere Altersgruppen erweitert. Der Impfstoff m-RNA-1273 erhielt seinen Namen, da er die gesamte, 1273 Aminosäuren umfassende, Sequenz des viralen S-Proteins codiert. Pfizer-BioNTech erstellte zwei Impfstoffe, BNT162b1, dieser besteht aus der RBD, einem Bereich der S1-Untereinheit des S-Protein, sowie BNT162b2, bestehend aus der gesamten Aminosäuresequenz des S-Proteins ähnlich dem Impfstoff mRNA-1273. Da der Impfstoff BNT162b2 mit geringeren Nebenwirkungen einhergeht und eine ebenso hohe Immunreaktion hervorruft, wurde dieser zum führenden Produkt. Sowohl Pfizer-BioNTech als auch Moderna haben die Wirksamkeit ihrer Impfstoffe nachgewiesen und mittlerweile die Zulassung auf jüngere Altersgruppen erweitert. [5] [6] [11] [12]

Zu den beiden häufigsten Vertretern der viralen Vektor-Impfstoffe zählen die Produkte von Johnson & Johnson (USA, in 52 Ländern zugelassen) und AstraZeneca/Oxford University (UK, in 161 Ländern zugelassen). Sowohl der Impfstoff Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) als auch AZA1222 (AstraZeneca) erhielten die Zulassung für Personen ab 18 Jahren. Beide werden allerdings auch mit dem Thrombose -mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) in Verbindung gebracht. Dabei kommt es zu Thrombosen in unterschiedlichen Bereichen (erwähnenswert ist vor allem die Häufung von Sinusvenenthrombosen), welche mit einer niedrigen Zahl an Thrombozyten einhergehen. Aufgrund dieses Umstandes wurden beide Impfstoffe beginnend mit Februar 2021 (AZA1222) und April 2021 (Ad26.COV2.S) vom Markt genommen, jedoch kurze Zeit später wieder eingesetzt. Da sich dieses Syndrom vor allem bei jungen Erwachsenen zeigte, kam es in einigen Ländern zur Beschränkung der Impfstoffe auf ältere Generationen. Ebenso wurde die Empfehlung ausgesprochen, nach der ersten Dosis mit AZA1222, heterologe Impfstoffe zu verwenden, um die Immunisierung zu vervollständigen. Nach zwei Injektionen sollten beide Impfstoffe eine Wirksamkeit von 65-66 Prozent gegen Covid-19 aufweisen. [5] [6] [11]

Zu den bekannteren inaktivierten Impfstoffen zählen BBIBP-CoV vom Hersteller Sinopharm (China, in 55 Ländern zugelassen) und CoronaVac vom Hersteller Sinovac Biotech (China, zugelassen in 33 Ländern). BBIBP-CoV weist, laut Zulassungsstudien, eine Wirksamkeit von circa 78 Prozent gegen Covid-19 auf. [5] [6] [11]

CoronaVac zeigt eine 50–84-prozentige Wirksamkeit gegen eine Covid-19 Infektion. Beide Impfstoffe benötigen eine zweimalige intramuskuläre Injektion, um die Wirksamkeit zu erreichen. CoronaVac wurde in China zudem für die Altersgruppe der über 3-Jährigen zugelassen, basierend auf der Grundlage einer Phase I/II Studie, welche eine akzeptable Sicherheit und eine starke Immunantwort aller Teilnehmer und Teilnehmerinnen in einer höheren Dosierungsgruppe zeigte. [5] [6] [11]

Die 6 oben angeführten Impfstoffe erhielten von der WHO einen Sonderstatus, da sie das Emergency Use Listing (EUL), also eine Freigabe der Impfstoffe im Notfall, erhalten haben. [11]

Impfstoffe zählen zur Prävention, man möchte damit die Ausbreitung von SARS-CoV-2 verhindern, sie sind allerdings keine Behandlungsmöglichkeit bei einer bestehenden Infektion, auf eben diese wird im Folgenden eingegangen.

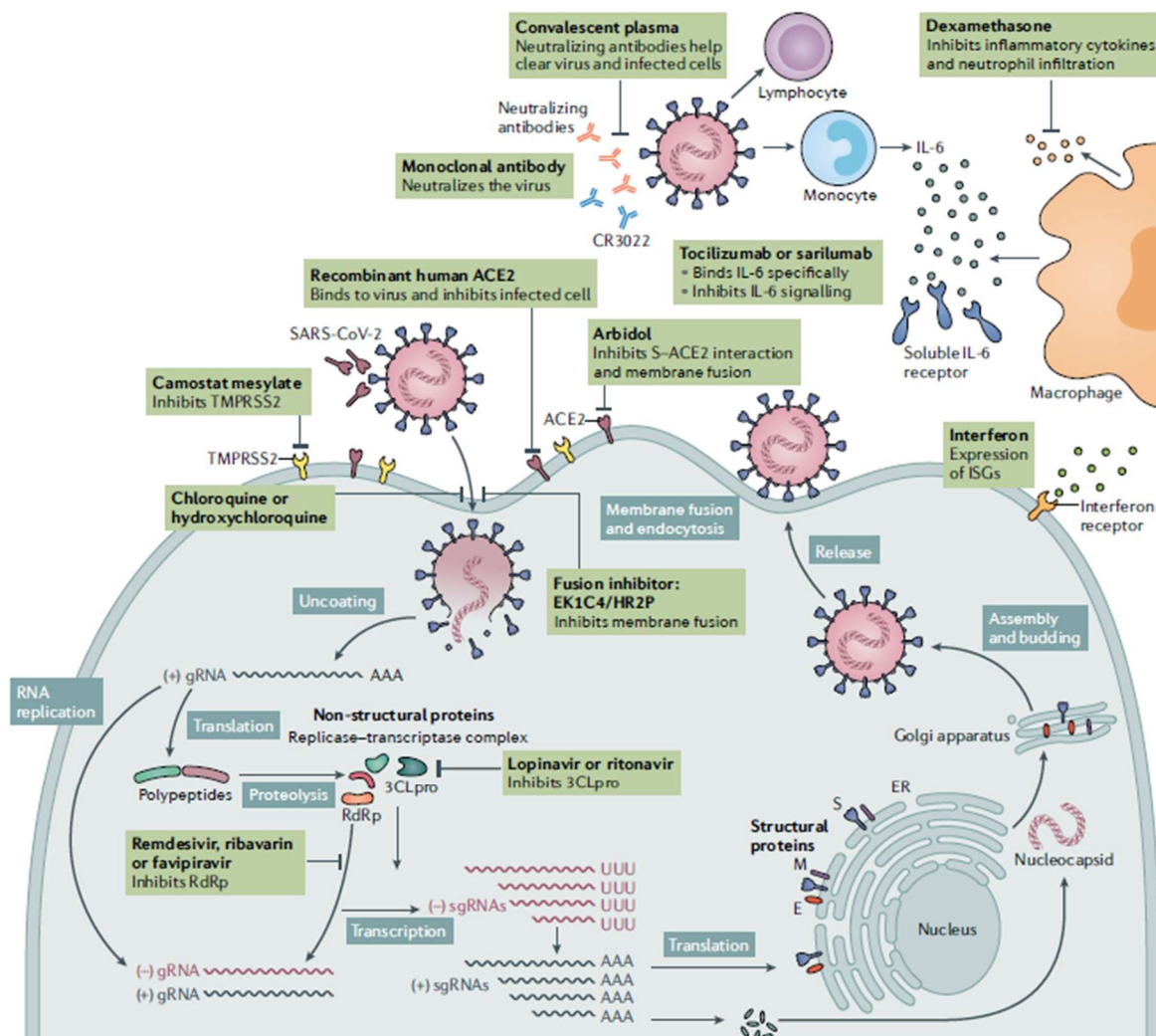


Abbildung 6: Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von Covid-19. [3]

Wie in Abbildung 6 dargestellt, gibt es zahlreiche medikamentöse Ansätze, um den Verlauf einer bestehenden Covid-19-Infektion zu beeinflussen. Hierbei besteht, im Unterschied zur Immunisierung, kein präventiver Ansatz. In den nächsten Absätzen werden die einzelnen Mechanismen der Therapie erläutert.

Ein erster Schritt in Richtung Verbesserung der klinischen Situation ist der Einsatz von Rekonvaleszenzplasma, also die Verabreichung von Plasmaprodukten von bereits genesenen Betroffenen. Der Vorteil besteht darin, dass man praktisch sofort neutralisierende Antikörper zur Verfügung hat, welche dabei helfen, die infizierten Zellen und damit auch den Virus anzugreifen und abzutöten. [3] [12]

Ebenso zeigt der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, welche ebenfalls zur Neutralisation des Virus eingesetzt werden, wie zum Beispiel Asirivimab und Imdevimab (zwei vollständig humanisierte Antikörper gegen das S-Protein von SARS-CoV-2) eine deutliche Reduktion der Viruslast nach Beginn der Therapie. Insbesondere bei schweren Verläufen scheint es zu einer sehr schnellen Reduktion und Besserung der Symptome kommen. [12]

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Viruseintritt in die Zellen zu inhibieren. Wie bereits mehrfach erwähnt verwendet SARS-CoV-2 ACE II als Rezeptor und verschiedene humane Proteasen als Aktivatoren. Umifenovir (=Arbidol) wird in Russland und China bereits eingesetzt, um Influenza oder andere respiratorische Erkrankungen zu behandeln. Es zielt auf die Interaktion zwischen ACE II und dem S-Protein ab und verhindert die Fusion des Virus mit dem ACE II Rezeptor der Wirtszelle. Jedoch zeigt sich kaum ein Effekt auf die Prognose oder eine schnellere Beseitigung des Virus. [3]

Die Hemmung der humanen Proteasen, wie zum Beispiel Cathepsin, Furin oder auch die Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) spielt eine weitere Rolle in der Verhinderung des Viruseintritts in die Wirtszelle. In erster Linie wird hier Camostat mesylate eingesetzt, ein Serininhibitor, welcher in der Lage ist, die Aktivität von TMPRSS2 maßgeblich zu stören. TMPRSS2 ist vor allem in den Calu-3-Zellen (im Lungenepithel) lebenswichtig für den Viruseintritt und die Replikation. Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung der Wirkung bei zeitgleicher Verabreichung eines Cathepsin-Inhibitors. Cathepsine gehören zu Klasse der Cystein-Proteasen und scheinen essenziell für einen S-Protein vermittelten Eintritt in die Zellen zu sein. [12]

Um eine Fusion der Membranen des Virus und der Wirtszelle zu verhindern können die beiden Lipoproteine EK1C4 und IPB02 eingesetzt werden, sie zählen zu den rekombinanten HR1/HR2 Peptiden, welche die 6 HB-Bildung und damit auch die Fusion verhindern. Das direkte Ziel hierbei stellt die Störung der lokalen Fusionseinheiten auf S2 dar, bei diesem Prozess kommt es nach der Bindung von RBD an ACE II und der rezeptorvermittelten Endozytose zur Spaltung von S1 und S2 wird freigelegt, dadurch wird die Fusion zwischen dem Fusionspeptid und der endosomalen Membran erlaubt. Die Fusionspeptideinfügung induziert die Ausbildung einer trimeren Coiled-Coil-Struktur von HR1 (Heptad-Repeat-1). Anschließend faltet sich S2 selbst, wodurch sich die distalen HR-2 Helices in die ausgebildeten Strukturen von HR1 einfügen und so stabile Bündel aus 6 Helices (6HB) bilden. [12]

Die Faltung von S2 und die Formation der 6-HB verkürzen die Strecke der Virus- und Wirtsmembran und sorgen für eine Fusionsmöglichkeit. [12]

Auch der Einsatz von Chloroquin und Hydroxychloroquin kann einen Eintritt von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle erschweren oder verhindern. Sie wurden in der Behandlung von Malaria und Autoimmunerkrankungen (zum Beispiel Lupus erythematosus und Rheumatoider Arthritis) eingesetzt. Sie können die Glykolisierung von Zellrezeptoren verhindern und damit die Rezeptorbindung der Wirtszellen stören. Des Weiteren können sie den endosomalen pH-Wert erhöhen und damit eine Fusion erschweren oder unmöglich machen. [12]

Die Verwendung von Dexamethason inhibiert das inflammatorische Geschehen, welches von den Cytokinen ausgeht, ebenso hemmt es die Infiltration von neutrophilen Granulozyten, der bereits erwähnte Cytokinsturm kann dementsprechend vermindert werden. Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der Mortalität um ca. 35% bei Patienten und Patientinnen mit schweren Verläufen. Zeitgleich kann man den humanisierten monoklonalen Antikörper und IL-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab einsetzen. Er bindet spezifisch an IL-6 und inhibiert den Signalweg und wird auch für verschiedene Formen der Arthritis, zum Beispiel die rheumatoide Arthritis, eingesetzt. Auch hier beruht der Effekt auf der Abschwächung des Cytokinsturms. [3] [12]

Den letzten Angriffspunkt, welcher in dieser Arbeit besprochen wird, stellt die RNA-abhängige RNA-Polymerase, oder auch RdRp, dar. Wie bereits eingangs erwähnt spielt sie eine wichtige Rolle in der Replikation der viralen-RNA. Sie sorgt sowohl für Replikation als auch Translation der Nucleoside. Um die Arbeit der Polymerase zu inhibieren, werden Nucleosid-Analoga verwendet, diese werden in der Zelle in eine aktive 5-Triphosphat-Form umgewandelt und anschließend in virale RNA-Stränge eingebaut. Dieser Falscheinbau führt entweder zur Beendigung der Polymerasenfunktion oder zu nicht funktionellen Mutationen des RNA-Stranges. Zu diesen Nucleosid-Analoga zählen Remdesivir, Ribavirin und Favipiravir. Am häufigsten der drei genannten wird Remdesivir eingesetzt, es ist in der Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren oder über 40kg Körpergewicht im Falle einer Hospitalisierung zugelassen. Ebenso zählt es als Notfallmedikament bei hospitalisierten Kindern mit vermuteter oder nachgewiesener Covid-19 Infektion ab 3,5kg Körpergewicht. Beim Einsatz von Remdesivir, vor allem als Medikament gegen Ebola im Einsatz, kann eine verringerte Viruslast und eine Besserung der Lungenfunktion erreicht werden. Dadurch entsteht auch ein geringerer Bedarf an Sauerstofftherapie. Allerdings konnte in Summe keine signifikante Verringerung der Morbidität und Mortalität festgestellt werden. [6] [3] [12]

Ribavirin stellte bereits in der Behandlung von MERS eine Möglichkeit dar, jedoch zeigte sich ein hohes Level an Toxizität, wodurch Ribavirin als Behandlungsmöglichkeit von Covid-19 nicht in Betracht gezogen wurde. [12]

Favipiravir ist als Medikament zur Behandlung von Influenza im asiatischen Raum (vor allem Japan) zugelassen und zeigte Behandlungserfolge bei Ebola. Im Rahmen von Covid-19 zeigten sich unter der Behandlung mit Favipiravir eine sehr schnelle Besserung der klinischen Symptomatik und ein deutlicher Rückgang der Krankheitszeichen in der Bildgebung. [3] [12]

1.2 Psychosozialer Hintergrund: Soziale und psychische Belastungen

In diesem Kapitel soll der psychosoziale Hintergrund der Diplomarbeit besprochen werden: Welchen Belastungen sind die Kinder und Jugendlichen im Rahmen der Covid-19 Pandemie ausgesetzt und welche potenziellen Spuren hinterlässt die Maskenpflicht?

Das Tragen von Masken wurde im Laufe der Pandemie zur Selbstverständlichkeit. Vor allem die Maskenpflicht in Schulen stellte immer wieder einen Diskussionsanstoß dar. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich in erster Linie mit den physiologischen Veränderungen während der Perioden des Maskentragens. Stellt man sich jedoch die Frage, ob und welche körperlichen Veränderungen es gibt, so lässt es sich nicht vermeiden, auch die Thematik der psychischen und sozialen Auswirkungen von Covid-19, der Maskenpflicht und letztendlich der Lockdowns kurz zu erwähnen.

1.2.1 Auswirkungen der Maskenpflicht auf Emotionserkennung und Kommunikation

Dass das Tragen von Gesichtsmasken eine große Rolle im Hinblick auf die Eindämmung von SARS-CoV-2 spielt ist unumstritten, jedoch entstehen dadurch auch Hindernisse des täglichen Alltags. Die Fähigkeit zu kommunizieren, vor allem non-verbal, das Interpretieren von Gesagtem und auch das Nachahmen von Ausdrücken, werden deutlich erschwert. Eine Erkennung von positiven Emotionen, scheint schwerer zu funktionieren wohingegen negative Emotionen verstärkt zu sein scheinen. Die emotionale Nachahmung und vor allem die Emotion generell sind reduziert, was vor allem im sozialen Bereich „Schule“ die Bindung zwischen Lehrer, Lehrerinnen und Schüler und Schülerinnen beeinträchtigen kann. [13]

Besonders die positiven Emotionen werden durch Masken schwerer übermittelt, da hierfür in erster Linie das Lächeln Bedeutung hat. Damit werden in erster Linie die positiven sozialen Interaktionen erschwert. Jedoch lassen sich in diesem Bereich zwei Arten des Lächelns unterscheiden. Das ehrliche Lächeln (Duchenne-smile) und das unehrliche Lachen (non-Duchenne smile). Das ehrliche Lächeln umfasst die Muskulatur von Mund und Augen, man sieht einem also das Lächeln in den Augen an, wohingegen das unehrliche Lächeln nur aus der willentlichen Aufwärtsbewegung der Mundwinkel zustande kommt. Somit lässt sich mit mehr Konzentration eine aufrichtig positiv gemeinte Emotion auch unter dem Einfluss des Masken-Tragens, „ehrliches Lächeln“, durchaus erkennen. [13]

Im Jahr 2017 wurde an der Universität von Bielefeld ein Experiment bezüglich Emotionserkennung durch Teilbedeckung des Gesichts gestartet. Die Probanden und Probandinnen sollten Bescheid geben, sobald die Emotion erkannt wurde. Es wurde damit begonnen zuerst den Mund und dann weitere Teile des Gesichts abzudecken. Die meisten richtig zugeordneten Emotionen entstanden, wenn sowohl Mund als auch Augen zur Beurteilung herangezogen werden konnten. Bei den Emotionen „Ekel“ und „Freude“ fokussierten die Probanden und Probandinnen eher den Bereich des Mundes, wohingegen die Emotionen „Angst“ und „Traurigkeit“ eher über die Augen abgelesen wurden. Bezieht man diese Erkenntnis nun auf das Masken Tragen in Schulen, so könnte man argumentieren, dass Freude und Ekel schwerer wahrgenommen werden als Angst und Traurigkeit. Zusätzlich könnte das Vorhandensein der Maske auch dafür sorgen, dass weniger Motivation aufgebracht wird, Gesichtsausdrücke zu bewerkstelligen. [13]

Zieht man des Weiteren die Hypothese der verkörperten Emotion von William James heran, welche besagt, dass bestimmte Verhaltensweisen bestimmte Emotionen bewirken, so könnte gesagt werden: Lächelt man weniger ist man auch weniger glücklich. Und da der Empfänger oder die Empfängerin die Emotion nicht mehr übermittelt bekommt, kann das somit sowohl Sender und Senderin als auch Empfänger und Empfängerin in einem weniger glücklichen Mindset zurücklassen. [13]

In der Studie von Carbon und Serrano (2021) wurde die Emotionserkennung von Kindern zwischen 9 und 11 Jahren anhand von maskierten und unmaskierten Gesichtern auf die Emotionen „wütend, angewidert, ängstlich, glücklich, neutral und traurig überprüft“. Ohne Maske zeigten die Kinder eine Erkennungsrate von insgesamt 89,9 Prozent. Vor allem die Emotionen „glücklich, ängstlich und neutral“ wurden am besten zugeordnet. Ebenso war die Erkennungsrate bei den Emotionen „Wut, Ekel und Traurigkeit“ über 80 Prozent. Nachdem die Gesichter mit Masken verdeckt wurden, sank die Gesamtleistung der richtigen Zuordnung auf 77,7 Prozent. Vor allem die Emotion „Ekel“ konnte sehr schwer wiedererkannt werden. Ebenso zeigte sich eine Verminderung, wenn auch weniger deutlich, im Bereich von „Angst“ und „Traurigkeit“. „Glücklichkeit“ zeigte nur eine sehr gering verminderte Wiedererkennung. „Wut“ und eine „neutrale Emotion“ konnten in dieser Studie sogar besser zugeordnet werden, wenn Masken getragen wurden. Zusätzlich zeigte sich, dass Verwechslungen von Emotionen seltener vorkamen, wenn keine Masken getragen wurden. [14]

Wurde eine Maske getragen, so zeigte sich der Umstand, dass die Emotion „Ekel“ mit circa derselben Häufigkeit als Traurigkeit oder richtig interpretiert wurde. „Traurigkeit“ wurde häufiger als „neutral“ interpretiert und „Angst“ wurde öfter als „glücklich“ missinterpretiert. Ein Vergleich mit Erwachsenen zeigte, dass diese vor allem Traurigkeit und Ekel verwechseln würden. Kinder konnten besonders Wut hinter Masken gut erkennen, wohingegen Erwachsene sich schwer getan haben, diese Emotion korrekt zuzuweisen. [14]

Vergleicht man nun die Studie von der Universität Bielefeld im Jahr 2017 [13] und die Studie von Carbon und Serrano im Jahr 2021 [14], so zeigt sich eine Übereinstimmung im Bereich der Emotion „Ekel“. Diese konnte in beiden Studien schwerer identifiziert und zugeordnet werden. Die Emotion „Freude“ scheint, anders als in Studie eins interpretiert wurde, in Studie zwei eigentlich kaum schlechter erkennbar. Auch wenn daher für die Emotion „Freude“ eher die Mundregion wie in Studie eins beschrieben beobachtet wird, scheint sich mit der Abdeckung durch eine Maske die Erkennung nicht maßgeblich zu erschweren. [13] [14] Die Aussage, dass positive Emotionen schwerer übermittelt werden als negative ist somit kritisch zu betrachten. Jedoch zeigt sich auch vor allem in der Erkennung von Wut, dass Kinder in der Zuordnung von negativen Emotionen laut Studie zwei besser abschneiden als Erwachsene, also diese eventuell auch häufiger wahrnehmen. [13] [14]

Allerdings scheint durch Maskentragen nicht nur die Erkennung von Emotionen erschwert, auch im Bereich der Kommunikation bringen Gesichtsmasken eine gewisse Schwierigkeit mit sich. Durch das Tragen der Masken kann es, wenn auch nur in sehr geringem Ausmaß, zu einer Modifizierung der Stimme, kommen. Ebenso fällt die Möglichkeit des Lippenlesens weg und auch non-verbale Hinweise, welche zum Sprachverständnis beitragen, können nicht mehr abgelesen werden. Vor allem Personen, welche bereits ein psychiatrisches Krankheitsbild aufweisen, welches die Kommunikation beeinträchtigt, wird eine Kontaktaufnahme und das Deuten des Gegenübers maßgeblich erschwert. [15]

1.2.2 Psychosoziale Auswirkungen des Maskentragens

In einer Längsschnittstudie in Atlanta wurden in einem 4-wöchigen Befragungszeitraum zu Beginn des Schuljahres 2020/21 Erzieher, Erzieherinnen und Lehrende von Kindergärten und der 1. und 2. Grundschule zur Bereitschaft des Masken Tragens von Kindern und den Auswirkungen des Masken Tragens befragt. Es zeigte sich, dass die Masken den Großteil des beobachteten Zeitraumes (ca. 75%) korrekt getragen wurden. Besonders in den Pausen, direkt im Anschluss an die Mittagspause und in individuellen Lernzeiten gestaltete sich die Überprüfung des korrekten Tragens aber eher schwierig, in diesen Zeiten zeigte sich auch ein größerer Unwille der Kinder Masken zu tragen. Psychosozial wurde, von den insgesamt 92 befragten Personen, am häufigsten ein Stresserleben mit Angst und psychischen Zusammenbrüchen der Kinder beschrieben. [16] [17]

Ebenso zeigte sich vermehrte Frustration, wenn das Gesprochene durch die Maske nicht gut verstanden werden konnte oder die Kommunikation mit Erziehern, Erzieherinnen, Lehrenden, Mitschülern und Mitschülerinnen erheblich erschwert wurde. [16] [18]

Mithilfe einer Querschnittsstudie wurde in Deutschland ein landesweites Onlineregister erstellt, welches die subjektiven Beschwerden, ausgelöst durch das Tragen der Masken, abbilden soll. Insgesamt wurden Daten über 25.930 Kinder im Alter von 0-17 Jahren gesammelt. Die hier erwähnte Studie umfasst die Einträge von insgesamt 17.854 Eltern zu oben genannter Zahl an Kindern im Zeitraum vom 20 bis 26. Oktober 2020. In Anbetracht der schulischen Leistungsfähigkeit gaben Eltern an, dass die Kinder vor allem an Konzentrationsschwierigkeiten und Beeinträchtigung des Lernens leiden würden. Befragt im Hinblick auf Verhaltensauffälligkeiten seit Beginn der Maskenpflicht in Schulen wurden vor allem Gereiztheit (häufigste Auffälligkeit), verminderte Fröhlichkeit, der verminderte Wille die Schule oder den Kindergarten zu besuchen, schlechterer, aber vermehrter Schlaf, vermehrte Unruhe, Ängste, ein geringeres Spielverhalten und ein größerer Bewegungsdrang genannt. Im Rahmen dieser Studie gab es die Möglichkeit anhand eines Freitextes entstandene Ängste zu konkretisieren. Hierbei wurden vor allem Zukunftsängste, die Angst vor dem Erstickten oder die Angst der Stigmatisierung durch (Nicht-) Tragen von Masken erwähnt. Vor allem bei jüngeren Kindern haben Eltern beobachtet, dass Kinder vermehrt unter Albträumen und Angststörungen leiden, welche maskierte Menschen beinhalten, deren Mimik und Identität für die Kinder nicht erkennbar waren. [16] [17]

1.2.3 Auswirkungen von Covid-19 auf die Mentale Gesundheit

Aufgrund der rasanten Verbreitung von Covid-19 wurden drastische Maßnahmen zur Eindämmung des Virus ergriffen. Diese inkludierten vor allem Lockdowns mit der Einschränkung von sozialen Kontakten, die Schließung von Schulen und die vorübergehende Beendigung von gemeinsamen sportlichen Aktivitäten, z.B. im Rahmen von Sportvereinen. Vor allem die letzten beiden Bereiche sowie soziale Kontakte sind jedoch genau jene, welche für Kinder und Jugendliche am meisten von Bedeutung sind. Die Art und Weise, mit welcher Intensität sich die Auswirkungen, wie z.B. der Lockdowns sowie Schulschließungen und damit einhergehenden Verminderung der sozialen Kontakte bemerkbar machen, hängen von zahlreichen Faktoren ab. So könnte es unter anderem zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden psychischen Erkrankung kommen. Ebenso haben Kinder, welche aus schwierigen Familien kommen und für die die Schule ein gewisses Auffangnetz darstellt, eventuell Unterstützung bekommen als sie benötigen. [19] [20]

Es scheint, dass die Auswirkungen der Pandemie und der damit einhergehenden Lockdowns für Kinder und Jugendliche gravierender ausfallen als jene für Erwachsene. Vor allem in der Altersgruppe der 3–6-Jährigen schilderten Eltern eine erhöhte Anhänglichkeit, ältere Kinder schienen vermehrt reizbar. Wie auch schon im oberen Abschnitt erwähnt, traten ebenso verminderte Schlafqualität, Alpträume und vermehrte Trennungsängste auf. [19]

Schulpflichtige Kinder und Jugendliche wurden unwillkürlich von den Schulschließungen und dem damit einhergehenden Onlineunterricht, in ein völlig neues und unbekanntes Szenario geschickt. Vor allem zu Beginn der Pandemie überwog die Unsicherheit bei vielen Kindern und Jugendlichen und teilweise auch beim Lehrpersonal. Die Schule stellt nicht nur sicher, dass das soziale Netzwerk der Schüler und Schülerinnen bestehen bleibt, es sorgt ebenso dafür, dass der Alltag eine gewisse Struktur verliehen bekommt. Diese beiden Punkte und die ausstehende Möglichkeit, Freunde und Freundinnen im Rahmen von Vereinssport zu sehen, stellten während der Lockdowns eine große Belastung für Kinder und Jugendliche dar. [19] Da die Kinder und Jugendlichen die meiste Zeit zu Hause verbrachten stieg tendenziell auch die Zeit, welche in Internet und soziale Medien investiert wurde. Das vereinfachte vor allem das Online-Mobbing und kann auch eine gewisse Abhängigkeit hervorrufen. Zusätzlich zeigte sich, dass es Betroffenen von häuslicher Gewalt schwerer fiel, diesen Umstand außerhalb kundzutun, da in den häufigsten Fällen Schulen der erste Ort sind, an welchen diese Themen angesprochen werden. [19] [20]

Die bereits erwähnte verminderte sportliche Aktivität der Kinder und Jugendlichen zeigt sich ebenso als problematisch. Durch den Heimunterricht wurde automatisch mehr Zeit vor dem Laptop verbracht. Die Versuchung, diesen auch nach abgeschlossenem Unterricht weiterzuverwenden, ist groß. Man weiß jedoch, dass sportliche Aktivitäten die mentale Gesundheit deutlich fördern können. Es kommt dadurch zur Reduzierung von Stress, was wiederum einen gewissen Schutz der mentalen Gesundheit zu Folge hat. Das äußert sich vor allem in der Verminderung von Stimmungsschwankungen und depressiven Episoden. [20]

Besonders in Pandemiezeiten scheint das Auftreten von Depression und Ängsten bei Kindern und Jugendlichen deutlich zuzunehmen. Dies auch durch die vermehrte Berichterstattung, welche mit der Ausbildung von Sorgen einhergeht. Diese können den Stresslevel erhöhen. Auch, wie bereits in den oberen Abschnitten erwähnt, gewinnt der Einfluss von sozialen Medien Überhand, da unverhältnismäßig viel Zeit mit Smartphone oder Laptop verbracht wird. Zu viel Bildschirmzeit kann sich negativ auf die Stimmung auswirken, Stimmungsschwankungen treten häufiger auf. Es zeigte sich, dass Depressionen bei jener Gruppe stärker ausgeprägt waren, welche mehr Zeit online oder mit sozialen Medien verbracht hat. Fehlt dann zusätzlich noch, wie oben erwähnt, der Ausgleich durch körperliche Aktivität, läuft man Gefahr, die Anfälligkeit für Depressionen noch weiter zu erhöhen. Ebenso zeigte sich in einer Studie [21], dass sich das Stundenausmaß, welches online verbracht wurde, in Pandemiezeiten auf ca. 5-6 Stunden pro Tag beläuft. Diese lange Nutzungsdauer scheint einen potenziellen Risikofaktor in der Ausbildung einer Abhängigkeit von Smartphone und/oder Internet darzustellen. Laut dieser Studie gibt es zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abhängigkeit von Smartphone oder Internet und der Ausbildung depressiver Symptomatik. [21]

Des Weiteren wurde in einer Studie aufgezeigt [22], dass Angst und Depression bei Jugendlichen deutlich stärker ausgeprägt waren als bei Kindern und ebenso, dass junge Frauen und Mädchen besonders häufig von depressiven Episoden und Einsamkeit betroffen sind. Deshalb könnte dieser Umstand wiederum den Ansatz bestätigen, dass Faktoren wie Alter, Geschlecht, das Wissen über Covid-19 sowie die Sorge einer global hohen Infektionsrate und auch das Vertrauen auf ein positives Outcome die mentale Gesundheit beeinflussen können. [21] [21] [22]

Starke Auswirkungen hatten die Pandemie und ihre damit einhergehenden Lockdowns vor allem auf jene Kinder und Jugendlichen, die bereits an einer neurologischen (neuromuskulären) Erkrankung litten oder verhaltensbezogene und emotionale Auffälligkeiten zeigten. Hierzu zählen vor allem Erkrankungen wie Autismus, ADHS und Zerebralparese, grundsätzliche Entwicklungsverzögerungen oder mit Behinderung einhergehender Leistungsverminderung und andere Verhaltensauffälligkeiten. Insbesondere für diese Gruppe mit speziellen Bedürfnissen stellte die Schließung der Schulen eine große Belastung dar. Nicht nur für sich selbst, sondern auch für ihre Eltern, welche innerhalb kurzer Zeit wieder zu den einzigen Bezugspersonen wurden und mit den Schwierigkeiten auf sich gestellt waren. Für diese Kinder und Jugendlichen stellt die Schule einen Anker dar, er gibt Stabilität und Sicherheit, vielen Kindern in dieser Gruppe fällt es schwer, mit Veränderungen umzugehen und altersadäquat darauf zu reagieren. Ebenso entstehen einige Schwierigkeiten, wenn die Möglichkeiten fehlen, eine solche Situation richtig zu begreifen und zu verstehen, warum gewisse Schritte und Konsequenzen notwendig sind. Durch die Schließung der Schulen fehlen den Betroffenen die Ressourcen, um Sozial- und Verhaltenskompetenzen lernen zu können und es könnte passieren, dass der bereits erworbene Fortschritt verloren geht und sie in alte Muster zurückfallen. Auch wenn diese Gruppe bereits im normalen Alltag mit Hindernissen zu kämpfen hat, so konnte doch durch ein stabiles Netzwerk, ein Rahmen geschaffen werden, in welchem sich die Kinder zumindest den Großteil des Tages wohl fühlten und sich gut entwickeln konnten. [19]

Schaut man sich zum Beispiel das Krankheitsbild des Autismus näher an, so zeigt sich, dass diese Kinder und Jugendlichen sehr schwer mit Veränderungen in ihrer Routine umgehen können. Ihre Stimmung wird gereizter und sie werden zunehmend aufgewühlt, sollte etwas nicht nach Absprache verlaufen. Gerade in Zeiten von Covid-19 ist es besonders schwierig, einen guten und stabilen Rahmen aufzubauen. Eventuell könnte dies zu einer Zunahme ihrer Verhaltensauffälligkeiten, z.B. Zunahme von Wutdurchbrüchen und Aggressionen, bis hin zu selbstschädigendem Verhalten führen. Auch für Kinder und Jugendliche mit ADHS bringen Lockdown und Pandemie gewisse Hindernisse mit sich. Es fällt ihnen schwer an einen Ort gebunden zu sein und zu verstehen, was um sie herum gerade passiert. Zusätzlich weisen diese Kinder und Jugendlichen eine gewisse motorische Unruhe auf und eventuell auch das Bedürfnis, Dinge, welche sie umgeben, zu berühren. Was in Covid-19-Zeiten tunlichst eingeschränkt werden sollte, um eine Infektion besser verhindern zu können. [19]

Dies kann dazu führen, dass die innere (motorische) Unruhe steigt und es häufiger zu Impulsdurchbrüchen kommt, welche schwer zu kontrollieren sind. Vor allem für Eltern stellt es eine große Herausforderung dar, für die Zeiten des Lockdowns Beschäftigungen zu finden, die sinnvolle Tätigkeiten darstellen. [19]

Zusätzlich konnten in Lockdown-Zeiten Therapieformen wie Logopädie oder Ergotherapie nicht wahrgenommen werden, was dazu führen könnte, dass sich Fähigkeiten nicht weiterentwickeln können und geplante Meilensteine nicht erreicht werden können. [19]

Vorteile, welche durch den Lockdown oder die Pandemie entstehen, werden nur an sehr wenigen Stellen erwähnt. Jedoch zeigt eine Studie aus China auf, dass in der Pandemie der Kontakt der einzelnen Familienmitglieder zueinander enger wurde. Es wurden mehr Gespräche zwischen Kindern und Eltern geführt und es wurde aufmerksamer zugehört. Des Weiteren zeigte sich, dass vor allem Kopfweh und Migränesymptome aufgrund des für manche Kinder und Jugendliche bestehenden Schulstresses scheinbar weniger wurden. [20]
[24]

1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund: Physiologische Herausforderungen

Im folgenden Kapitel werden die physiologischen Hintergründe und Grundlagen der Diplomarbeit näher erklärt. Es wird Bezug auf die Atmung, die Produktion von CO₂, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung genommen.

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Atmung die äußere von der inneren Atmung. Die äußere Atmung beschreibt dabei den Vorgang der Lungenatmung selbst und reicht bis zum Gasaustausch in den Alveolen. Die innere Atmung beschreibt die biochemischen Prozesse der Zellatmung, wobei unter Einfluss von Sauerstoff Energie in Form von ATP gewonnen wird und CO₂ als Abfallprodukt entsteht.[25]

1.3.1 Äußere Atmung

Die äußere Atmung umfasst den Weg der Luft von Mund und Nase bis hin zu den kleinsten Einheiten der Lunge, den Alveolen. Das hierbei von zentraler Rolle spielende Bronchialsystem ist komplex aufgebaut und unterteilt sich grundlegend in die Luftleitung und den Bereich des Gasaustausches. Es ist dafür verantwortlich, dass eine gleichmäßige Belüftung der Alveolen erfolgt. Insgesamt weist dieses Bronchialsystem 23 Teilungsgenerationen auf. Bis zur 16. Teilungsgeneration spricht man von der Konduktionszone, also der Luftleitung. Ab der 17. Teilungsgeneration spricht man von der Diffusionszone, also jener Zone, welche für den Austausch von Sauerstoff und CO₂ verantwortlich ist. Bis zu diesem Punkt nimmt die Luftströmungsgeschwindigkeit aufgrund des immer größer werdenden Gesamtquerschnittes immer weiter ab. Nur in dem Bereich der 17.-23. Teilungsgeneration ist ein Gasaustausch zwischen Lungengewebe und Blutkreislauf möglich, man spricht in diesem Fall auch von der Respirationszone. [25]

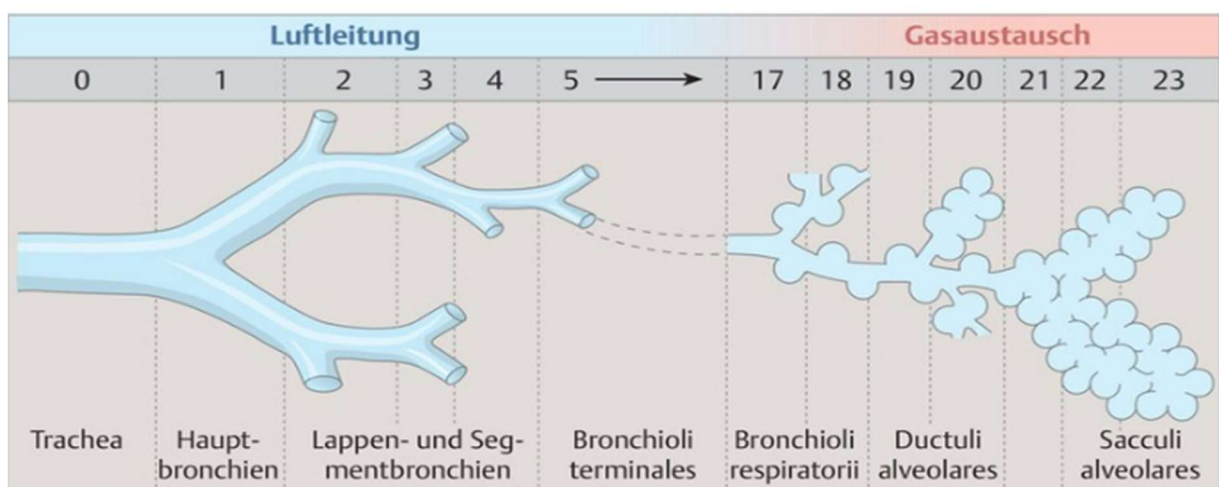


Abbildung 7: Teilungsgenerationen Bronchialbaum [25]

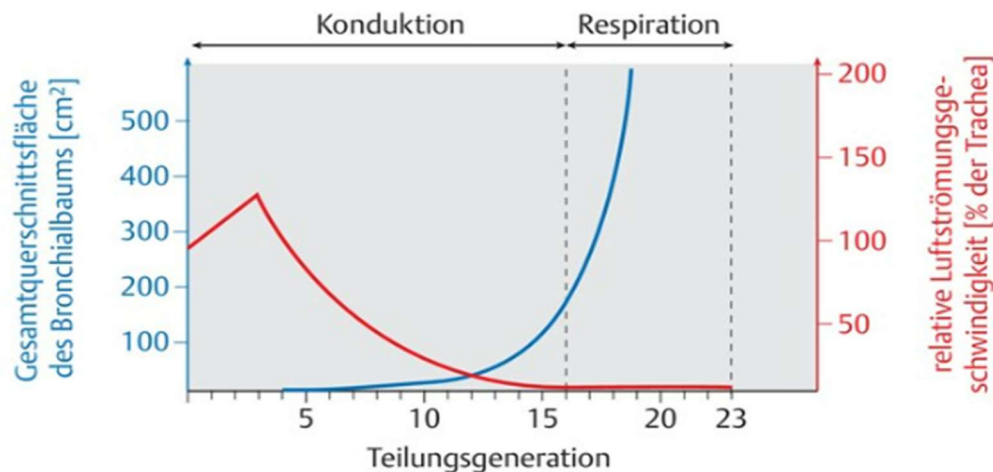


Abbildung 8: Konduktionszone und Diffusion-/Respirationszone [25]

Die kleinste Einheit stellen die Alveolen dar, in ihnen findet der Gasaustausch statt, sie haben jedoch auch die höchste Oberflächenspannung. Um diese herabzusetzen, bilden die Typ II-Pneumozyten Surfactant, dieses Phospholipidgemisch sorgt für eine deutliche Reduzierung der Oberflächenspannung und verhindert damit, ein Kollabieren der Alveolen. [25]

Für die tatsächliche Atmung ist vor allem der intrapleurale Druck wesentlich, dieser ändert sich im Laufe der In- und Expiration wie folgt:

- Inspiration

Für die Inspiration wird grundsätzlich zu Druckveränderungen immer aktive Muskelkraft benötigt. Die Thoraxwand weitet sich aus, dadurch wird der intrapleurale Druck negativer und sorgt für den Anstieg des transpulmonalen Drucks. Durch die Erhöhung des intrapulmonalen Drucks nimmt auch das Lungenvolumen zu. Der Alveolardruck ist während der Inspiration vorübergehend niedriger als der Atmosphärendruck. Es strömt also so lange Luft in die Lunge, bis sich diese Drücke angeglichen haben. Den Negativhöchstwert erreicht der intrapleurale Druck am Ende jeder Inspiration. [25]

- Expiration

Im Unterschied zur Inspiration erfolgt die Expiration passiv. Hierbei werden die elastischen Rückstellkräfte wirksam. Im Laufe der Expiration zeigt sich ein positiver Alveolardruck und es strömt Luft aus den Lungen hinaus. Der intrapleurale Druck kehrt ebenso wie die Lungenvolumina zu den Ausgangswerten zurück. [25]

Eine wichtige Größe im Bereich der äußeren Atmung stellt der Atemwegswiderstand dar, dieser ist vor allem in den oberen Atemwegen besonders groß. Die Regulation des Atemwegwiderstandes erfolgt über das autonome Nervensystem. Bei der Aktivierung des Sympathikus kommt es zur Stimulation der β_2 -Rezeptoren, darüber wird der Widerstand gesenkt. [25]

Dieser Umstand hat vor allem bei der Anpassung der Atemstromstärke im Rahmen der körperlichen Arbeit eine wesentliche Bedeutung. Wird hingegen nicht der Sympathikus, sondern der Parasympathikus aktiviert und es überwiegt demnach der vagale Tonus, führt das zu einer Steigerung des Atemwegwiderstandes. Jedoch beeinflusst nicht nur das autonome Nervensystem den Atemwegwiderstandes, sondern auch das Lungenvolumen. [25]

Durch das steigende Lungenvolumen erweitern sich die oberen Atemwege, dies ist aufgrund der elastischen Fasern möglich. Durch diese Erweiterung nimmt der Atemwegwiderstand ab.[25]

Das Atemzugsvolumen ist vor allem dann von Bedeutung, wenn man die alveoläre Ventilation und die Totraumventilation betrachtet. Befindet sich der Körper in Atemruhelage, also ohne körperliche Anstrengung und Stress, setzt sich das pulmonale Gasvolumen aus anatomischen Totraum (also dem Bereich, in welchem kein Gasaustausch stattfindet) und dem Alveolarraum zusammen. Die eingeatmete Luft pro Atemzug muss immer zuerst den Totraum passieren, daher nimmt nicht das gesamte Atemminutenvolumen am Gasaustausch teil. Der anatomische Totraum umfasst bei Erwachsenen ca. 150 ml (2ml/kg Körpergewicht), der Alveolarraum hingegen ca. 3-4l. Geht man nun von einem durchschnittlichen Atemzugsvolumen von 0,5l und einem Totraum von 0,15l aus, so ergibt sich bei einer Atemfrequenz von 15 Atemzüge/min folgende Totraumventilation: $15 \times 0,15l = 2,25l/\text{min}$ und folgender alveolärer Ventilation: $15 \times 0,35l = 5,25l/\text{min}$. [25]

1.3.2 Innere Atmung

Bei der inneren Atmung wird der aufgenommene Sauerstoff an die Körperzellen abgegeben, dieser Vorgang startet Reaktionen, bei welchen es zur Energiegewinnung im Sinne von ATP und der Abgabe von CO_2 kommt. Zu diesen Prozessen zählen die Glykolyse, die β -Oxidation, der Citratzyklus und die Atmungskette.[26]

1.3.2.1 Glykolyse

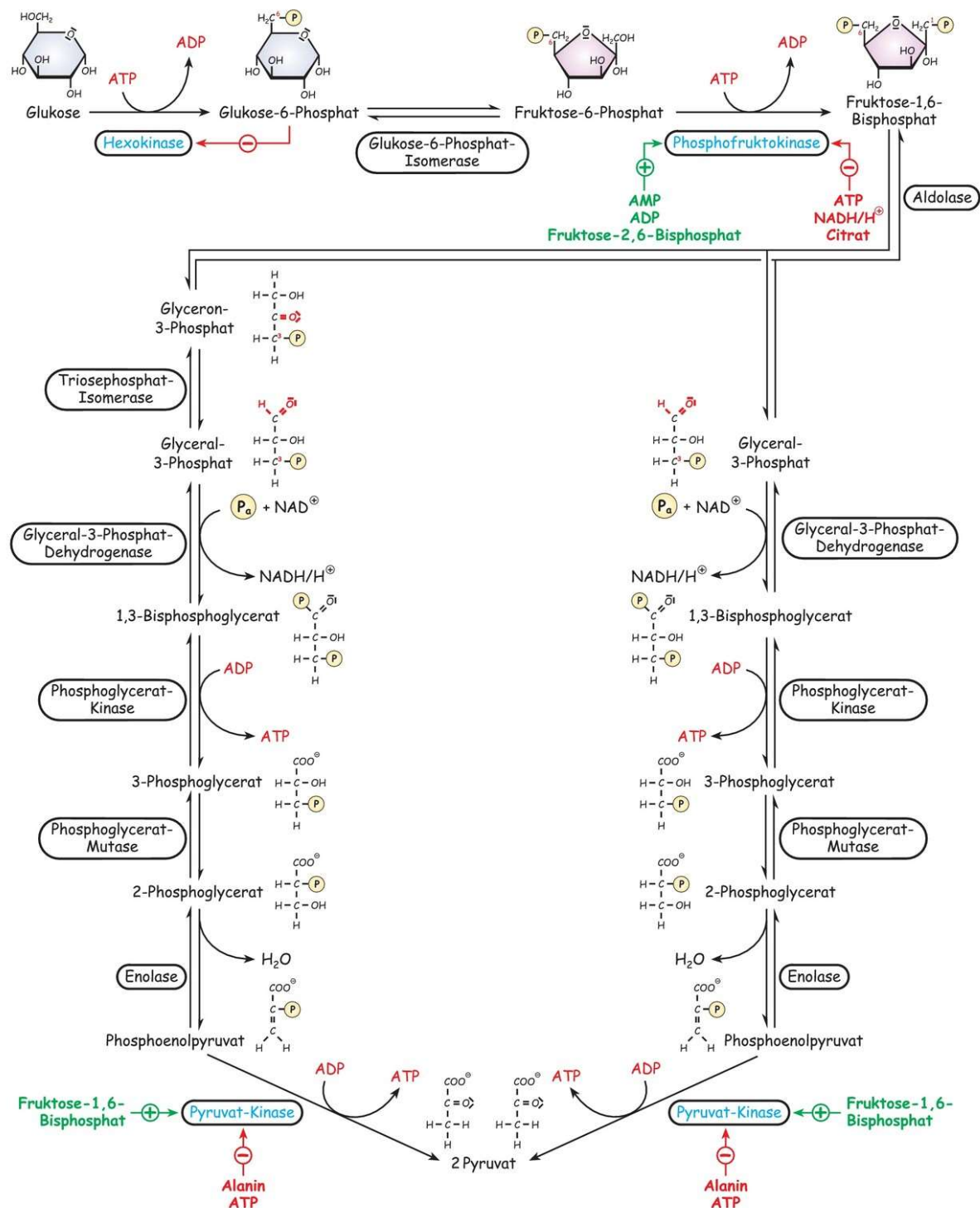


Abbildung 9: Glykolyse [26]

Einen der Hauptwege der inneren Atmung stellt die Glykolyse dar. Hierbei kommt es über zahlreiche biochemische Reaktionen zum Endprodukt, nämlich dem Pyruvat. Dieses kann zwei potenzielle Wege einschlagen. Bei Vorhandensein von genügend Sauerstoff wird ebendieses über die Atmungskette vollständig zu CO₂ und H₂O oxidiert (aerobe Glykolyse).

Sollte nicht genügend Sauerstoff vorhanden sein, entsteht als Folgeprodukt Laktat (anaerobe Glykolyse). Im Rahmen der Glykolyse entsteht direkte Energie in Form von ATP und indirekte Energie in Form von NADH/H⁺, letzteres wird im weiteren Verlauf über die Atmungskette weiterverarbeitet, wodurch schlussendlich ATP entsteht. Im Laufe der Glykolyse kommt es zu einer Netto-Energiegewinnung von 2 ATP pro Glukosemolekül. Im Vergleich zur später beschriebenen Atmungskette ist diese Ausbeute recht gering, jedoch auch die einzige Möglichkeit für Zellen ohne Mitochondrien Energie zu erzeugen. Zusätzlich sorgt dieser minimale Energiegewinn dafür, kurze Phasen an Sauerstoffmangel zu überbrücken. Das für den Citratzyklus relevante Acetyl-CoA wird über die Pyruvatdehydrogenase gewonnen. Diese setzt Pyruvat unter Freisetzung von CO₂ in Acetyl-CoA um. Diese Reaktion ist irreversibel. [26]

1.3.2.2 β -Oxidation

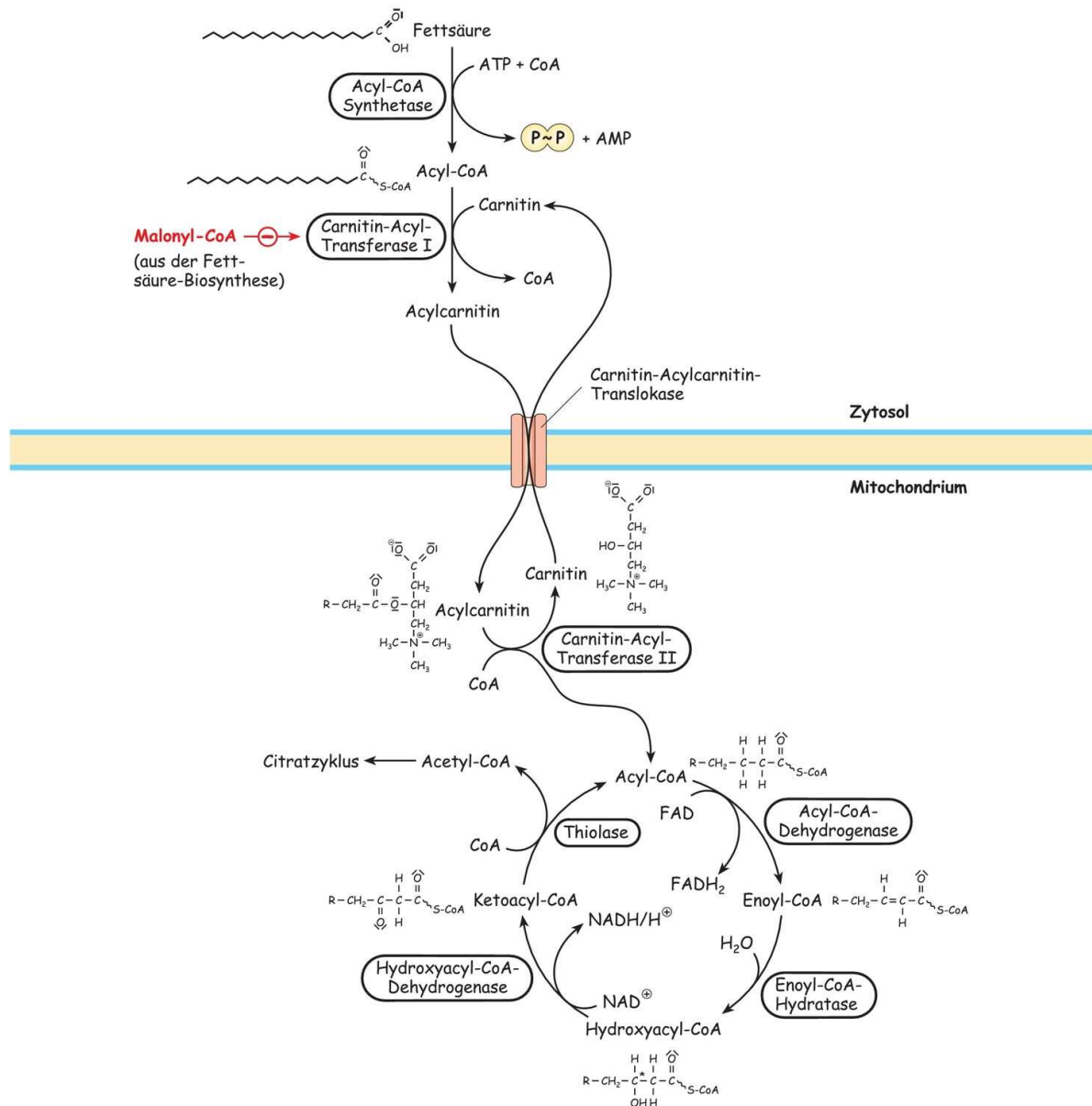


Abbildung 10: Aktivierung der Fettsäuren und β -Oxidation [26]

Die β -Oxidation bezeichnet den Abbau von Fettsäuren zu ihrem Endprodukt Acetyl-CoA. Dieses wird wiederum in den Citratzyklus eingeschleust, um am Ende der Atmungskette zugeführt zu werden und damit wesentlich zur Energiegewinnung beizutragen. Fettsäuren sind an sich gute Energielieferanten, müssen jedoch zuerst aktiviert werden. Diese Aktivierung erfolgt im Zytosol mittels Coenzym-A. Die aktivierten Fettsäuren können jedoch keine Zellmembranen mehr passieren und die energieliefernde β -Oxidation findet im Inneren der Mitochondrien statt. [26]

Daher brauchen sie einen Hilfsstoff, mit welchem sie die Membran passieren können, dieser tritt in Form von Carnitin auf. Dieser Hilfsstoff wird aus der Aminosäure Lysin aufgebaut. Wie in Abbildung 10 gezeigt, trifft die aktivierte Fettsäure außerhalb der inneren Mitochondrienmembran auf das Carnitin. Mithilfe der Carnitin-Acyl-Transferase I wird der Acyl-Rest des Coenzym-A auf das Carnitin übertragen. Daraus entsteht dann die Verbindung Acylcarnitin. Anschließend wird die aktivierte Fettsäure über die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase in das Mitochondrium transportiert. Der Ablauf der biochemischen Prozesse sowie der Aktivierung und der im Mitochondrium ablaufenden β -Oxidation sind noch einmal genau in Abbildung 10 dargestellt. Die vier Hauptreaktionen stellen zwei Hydratisierungs-Prozesse, einen Dehydratisierung-Prozess und einen Thiolyse-Prozess dar. Pro Durchlauf liefert die β -Oxidation ein FADH_2 , ein NADH/H^+ , ein Acetyl-CoA und eine um zwei C-Atome verkürzte aktivierte Fettsäure, also ein Acyl-CoA. Die beiden Ersteren werden der Atmungskette zugeführt, das Acetyl-CoA wird an den Citratzyklus abgegeben, und das Acyl-CoA tritt in einen erneuten Zyklus der β -Oxidation ein. Diese vier Reaktionen finden so lange statt, bis die gesamte Fettsäure vollständig abgebaut ist. [26]

1.3.2.3 Citratzyklus

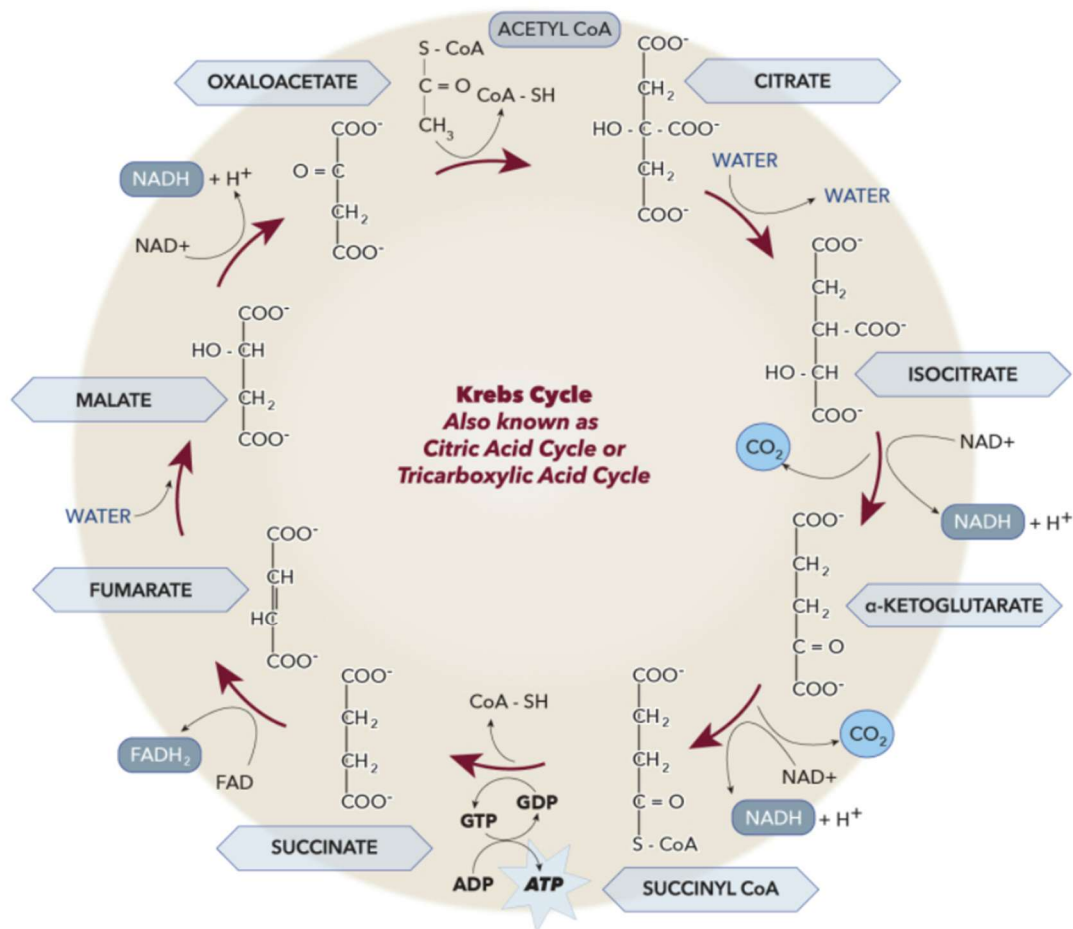


Abbildung 11: Citratzyklus und seine Reaktionen [26]

Hier wird vor allem auf die katabole Funktion des Citratzyklus eingegangen, da dieser die Produkte für die Atmungskette liefert, in welcher dann die Energie (ATP) und das abzuatmende CO₂ in ausreichender Menge anfallen. Die Produktion von CO₂, NADH/H⁺, FADH₂ und GTP stellen demnach die Hauptaufgabe des Citratzyklus dar. [26]

Insgesamt vier der acht Reaktionen im Citratzyklus stellen Oxidationen dar. Dabei werden Elektronen abgegeben, welche an die beiden spezialisierten Elektronentransporter NAD⁺ und FAD gebunden und zur Atmungskette transportiert werden. Das Einschleußprodukt in den Citratzyklus stellt das Acetyl-CoA dar. Beim Durchlaufen des Prozesses entstehen pro Molekül Acetyl-CoA, wie in Abbildung 11 gezeigt, 2 Moleküle CO₂, 8 Wasserstoffatome und ein GTP. [26]

Betrachtet man nun die Energieausbeute am Ende des Citratzyklus, so zeigt sich folgende Bilanz:

- 2 Moleküle ATP sowohl aus der Glykolyse als auch dem Citratzyklus (zwei Mal durchlaufen)
- insgesamt 24 Elektronen, 2 in Form von NADH/H^+ in der Glykolyse, 2 durch die Reaktion der Pyruvat-Dehydrogenase, 6 NADH/H^+ und 2 FADH_2 (jeweils 2 Elektronen) im Rahmen des Citratzyklus [26]

In der Atmungskette, auf welche im nächsten Abschnitt eingegangen wird, entstehen pro NADH/H^+ ca. 2,5 ATP und pro FADH_2 ca. 1,5 ATP. Das ergibt in Summe eine Ausbeute von insgesamt 32 Molekülen ATP unter aeroben Bedingungen, wohingegen unter anaeroben Bedingungen lediglich 2 Moleküle ATP gewonnen werden können. Dadurch zeigt sich die große Wichtigkeit, aeroben Stoffwechsel zu betreiben. Ein Körper, welcher nur unter anaeroben Bedingungen läuft, kann dies nur für kurze Zeit bewerkstelligen und damit nur dafür sorgen, sich kurzfristig über das Fehlen von Sauerstoff hinwegzuretten. [26]

1.3.2.4 Atmungskette

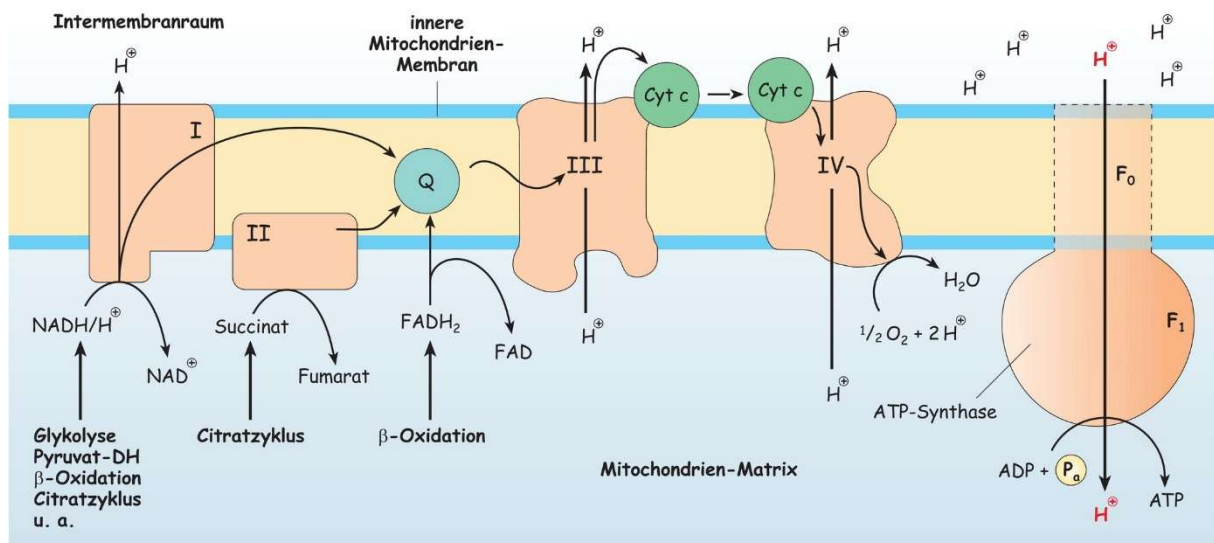


Abbildung 12: Atmungskette [26]

Die Atmungskette ist die Endstufe des oxidativen Stoffwechsels, hierbei bewerkstelligt der Körper die Herstellung der meisten Energie in Form von ATP. Es erfolgt die Abgabe der Elektronen, welche als Reduktionsäquivalente im Rahmen der anderen Stoffwechselvorgänge gewonnen wurden. [26]

Diese zeigen sich über Redoxsysteme in Richtung des Sauerstoffs laufend, werden auf ihn übertragen und reduzieren den Sauerstoff damit zu Wasser. Währenddessen wird die Energie der abgegebenen Elektronen dafür verwendet, einen Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran aufzubauen. Dieser erstellte Protonengradient wird dafür verwendet, aus ADP und einem anorganischen Phosphat das ATP herzustellen. [26]

Die Komplexe der Atmungskette, ihre Eintrittspunkte der Stoffwechselprodukte und der Ablauf der biochemischen Reaktionen sind in Abbildung 12 dargestellt. Im oben dargestellten letzten Komplex kommt es durch die Cytochrom-Oxidase zur Reduktion von Sauerstoff zu Wasser. Für diesen Prozess verbrauchen die Oxidasen beinahe den gesamten über die Lunge aufgenommenen (ca. 500 L/Tag) Sauerstoff. [26]

1.3.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz entspricht dem Quotienten aus Herzzeitvolumen und Schlagvolumen. Das Herzzeitvolumen definiert hierbei das Blutvolumen, welches pro Minute in den Blutkreislauf gepumpt wird. Das Schlagvolumen wird als jenes Volumen definiert, welches während der Systole aus der linken Herzkammer ausgeworfen wird. [25]

Die Steuerung der Herztätigkeit erfolgt grundsätzlich über zwei Mechanismen, zum einen über den Frank-Starling Mechanismus, zum anderen über die Strukturen des vegetativen Nervensystems. Beim Frank-Starling Mechanismus ist das Herz in der Lage sich, kurzfristig an eine erhöhte Vorlast (höheres enddiastolisches Füllungsvolumen) als auch an eine erhöhte Nachlast (höherer mittlerer Aortendruck) anzupassen. Die gesteigerte Vorlast geht mit einem erhöhten Schlagvolumen einher, durch die gesteigerte Nachlast kommt es bei der nächsten Diastole zu einem erhöhten enddiastolischen Füllungsvolumen und damit zu einer Vergrößerung des Schlagvolumens. [25]

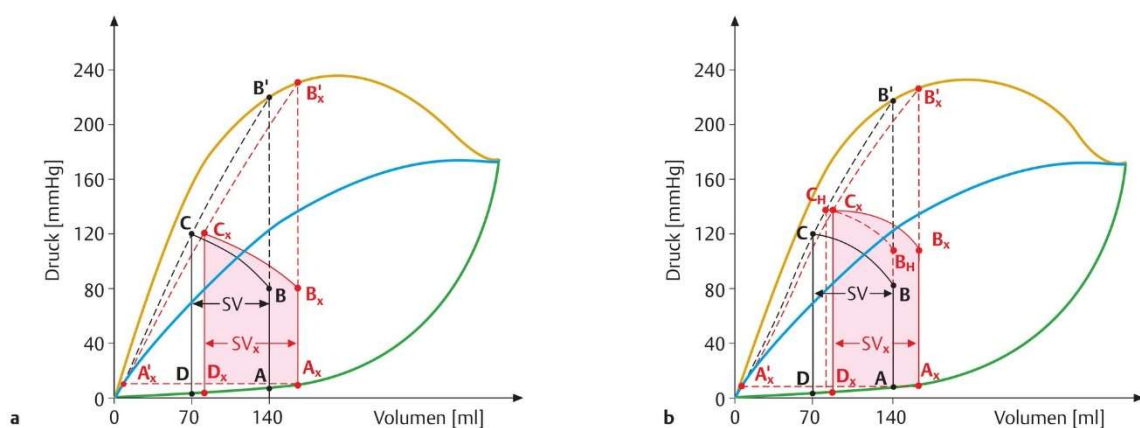


Abbildung 13: a) gesteigerte Vorlast, b) gesteigerte Nachlast [25]

Ebenso spielen die vegetativen Strukturen, also Sympathikus und Parasympathikus eine Rolle in der Regulation der Herzfrequenz. Der Sympathikus verwendet hier als Neurotransmitter vor allem das Noradrenalin und kann über die Nn. cardiaci cervicales und die Rr. cardiaci thoracici sämtliche Teile des Herzens beeinflussen. Der Parasympathikus verwendet als Neurotransmitter das Acetylcholin und kann über die aus dem N. vagus hervorgehenden Rr. cardiaci cervicales und thoracici den Sinusknoten, den AV-Knoten und die Vorhöfe innervieren. [25]

In diesem Abschnitt werden nur jene Funktionen erwähnt, welche die Chronotropie (also die Herzfrequenz) beeinflussen können.

Der Sympathikus löst eine positiv chronotrope Wirkung auf das Herz aus. Dabei kommt es über Noradrenalin zur Aktivierung von β -Adrenorezeptoren in der Muskelzellmembran. Über die G_s -Proteine kommt es zur Erhöhung des cAMP-Spiegels, dieses verstärkt über eine Proteinkinase wiederum den Schrittmacherstrom. Dieser Prozess sorgt für eine schnellere Erreichbarkeit des Schwellenpotentials und ermöglicht damit eine höhere Frequenz von Aktionspotentialen. [25]

Der Parasympathikus hingegen löst eine negativ chronotrope Wirkung auf das Herz aus. Dabei kommt es zur Aktivierung von M2-Rezeptoren über das Acetylcholin. Diese Aktivierung inhibiert über G_i -Proteine das cAMP-System und sorgt für eine Verminderung des Schrittmacherstroms. Das bewirkt, dass das Schwellenpotential erst später erreicht werden kann und somit die Frequenz der möglichen Aktionspotentiale sinkt. Zusätzlich aktivieren die $\beta\gamma$ -Untereinheiten von den G_i -Proteinen einen acetylcholinabhängigen K^+ -Kanal, der durch Hyperpolarisation eine spontane diastolische Depolarisation und ebenso das Aktionspotential im Sinusknoten wesentlich verzögert. [25]

1.3.4 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung ist ein wesentlicher Parameter in der Beurteilung des Zustandes eines Patienten oder einer Patientin. Sie misst, wieviel Sauerstoff im Blut zum Messzeitpunkt an Hämoglobin gebunden vorliegt. Die Sauerstoffsättigung ist dementsprechend eine Momentaufnahme. Das Hämoglobin besteht aus insgesamt vier Untereinheiten, jede dieser Untereinheiten enthält eine Häm-Bindungseinheit für Sauerstoff. Demnach ist ein Hämoglobinmolekül in der Lage, insgesamt 4 Sauerstoffmoleküle zu transportieren. Jedes gebundene Sauerstoffmolekül erhöht die Affinität des Hämoglobins, ein weiteres zu binden, somit ist die Affinität für das vierte Sauerstoffmolekül am höchsten. Sinkt das Sauerstoffangebot, sinkt demnach auch die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. In der Lunge hat das Alveolargas beim Gesunden zum Beispiel einen PO_2 von 100 mmHG. Jedoch zeigt sich, dass auch bei einem geringeren PO_2 aufgrund der Affinitätserhöhung bei Mehrfachbindung eine gute Sauerstoffsättigung auch mit einem PO_2 -Wert von 60 mmHG erreicht werden kann. Sinkt der PO_2 jedoch ab, sinkt auch die Sauerstoffsättigung rasch. Bei einem PO_2 Wert von 40 mmHG ist das Hämoglobin zum Beispiel nur zu 75 Prozent gesättigt, bei einem PO_2 -Wert von 25 mmHG liegt nur noch eine Sättigung von 50 Prozent vor. Dieser Wert wird als P-50 bezeichnet. [27]

Die Sauerstoffbindungskurve gibt an, wie hoch die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff ist. Kommt es zu einer Linksverschiebung, so bedeutet das, dass die Affinität von Sauerstoff zum Hämoglobin steigt und dem Gewebe weniger Sauerstoff zur Verfügung steht, da dieser schwerer abgegeben werden kann. Dieser Zustand tritt zum Beispiel bei sinkendem pCO_2 , steigendem pH-Wert, der Abnahme von 2,3-Bisphosphoglycerat und bei sinkender Körpertemperatur ein. [27]

Eine Rechtsverschiebung bedeutet, dass die Affinität vom Sauerstoff zum Hämoglobin sinkt und dem Gewebe mehr Sauerstoff zur Verfügung steht, da dieser leichter abgegeben werden kann. Dieser Zustand tritt zum Beispiel bei steigendem pCO_2 , sinkendem pH-Wert, der Zunahme von 2,3-Bisphosphoglycerat und bei steigender Körpertemperatur ein. [27]

Die Messung der Sauerstoffsättigung ist insofern ein guter Parameter, als sich Anzeichen und Symptome einer Hypoxämie bei einer körperlichen Untersuchung vielleicht noch nicht zeigen, jedoch über die Sauerstoffsättigung bereits erkennbar sind. [27]

Es kann jedoch auch leicht zu Verfälschungen im Bereich der Sauerstoffsättigung kommen. So gibt es Faktoren, welche die Ableitung der Sauerstoffsättigung beeinträchtigen und diese ungenau machen können:

- Dunkler Nagellack
- Dunklere Hautpigmentierung
- Starke Beleuchtung der Umgebung
- Bewegungsartefakte durch starke Bewegungen des Patienten oder der Patientin
- Kalte Hände (verminderte Durchblutung sorgt für falsch niedrige Ergebnisse)[27]

Ebenso können Formen von nicht richtig gebundenem Hämoglobin wie die Methämoglobinämie oder eine Carboxyhämoglobin oder auch eine schwere Anämie das Ergebnis der Sauerstoffsättigung verfälschen.[27]

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit wurde als monozentrisches Pilotprojekt (offene Fallserie) geplant. Das bedeutet, die einzelnen Ergebnisse wurden auf Einzelpersonen bezogen und Daten späterer Zeitpunkte wurden mit derselben Person verglichen. Ebenso soll die Arbeit als Grundlage für weitere Studien dienen. Gegliedert wurde sie in eine mehrwöchige Testphase mit anschließend deskriptiv statistischer Auswertung der erhaltenen Ergebnisse. Das Projekt wurde ohne finanzielle Mittel und dementsprechend ohne Sponsoren geplant.

2.1 Aufbau der Studie

Der Aufbau der Studie setzte sich aus einer Testeinheit der Probanden und Probandinnen und einer Auswertungseinheit zusammen. Die genannte Testeinheit umfasste insgesamt 45 Minuten, aufgeteilt in einmal 15 und einmal 10 Minuten, in welcher keine Masken getragen wurden. Die Startphase dauerte deshalb 5 Minuten länger, um den teilnehmenden Kindern und Jugendlichen eine Anpassungsmöglichkeit an die ungewohnte Situation zu geben. Diese fünf Minuten wurden in der Auswertungseinheit nicht miteinberechnet. Die beiden Abschnitte, in welchen jeweils einmal eine auf Kinder abgestimmte chirurgische Maske² und einmal eine FFP2-Maske³ getragen wurden, beliefen sich auf 10 Minuten. Die exakte Einhaltung der Zeitabschnitte wurde mittels Stoppuhr kontrolliert, um für alle Probanden und Probandinnen gleiche Bedingungen zu schaffen.

Von jedem Probanden und jeder Probandin wurde zu Beginn der Testphase eine Einverständniserklärung unterschrieben, in welcher er oder sie über die zu erwartende Situation, den allgemeinen Inhalt und mögliche Risiken aufgeklärt wurde. Da diese Studie hauptsächlich minderjährige Kinder umfasst, wurde eigens ein Informationsblatt angefertigt, an dessen Ende Fragen gestellt werden konnten und der Ablauf genau erklärt wurde. Anschließend wurde das Informationsblatt selbst unterschrieben oder die Beteiligung an der Studie abgelehnt. Den Erziehungsberechtigten wurde die oben erwähnte Einverständniserklärung ausgehändigt, in der noch einmal die Zustimmung zur Studie festgehalten wurde.

² Hersteller: Hygiene Austria LP GmbH

³ Hersteller: NEMATEC Display Factory GmbH & Co. KG

Um einheitliche Rahmenbedingungen zu schaffen, wurden für jeden Probanden und jede Probandin Materialien desselben Herstellers verwendet. Die Testung fand im Schlaflabor am LKH Hochsteiermark/Standort Leoben unter jeweils gleichen Umständen statt.

Zu späteren Vergleichszwecken wurden bei einer Testreihe immer die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, das transcutane CO₂, sowie das inspiratorische- und expiratorische CO₂, jeweils für in Summe 20 Minuten mit und 20 Minuten ohne Maske gemessen.

Um eine Randomisierung zu erreichen, wurden die Abfolgen der chirurgischen Maske und jene der FFP2 Masken nach jedem Teilnehmer und jeder Teilnehmerin gewechselt.

Die gesammelten Daten wurden gespeichert und im weiteren Verlauf in der Auswertungseinheit aufgeschlüsselt und in Zusammenhang gestellt.

Die Ergebnisse der Auswertung werden im Punkt Ergebnisse und Interpretation und Diskussion näher beschrieben.

2.2 Ziel und Nutzen der Studie

Das Ziel der Diplomarbeit war, festzustellen, ob es unter Maskenverwendung zu physiologischen Veränderungen der inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte, der transcutanen CO₂-Werte, sowie der Herzfrequenz und Atemfrequenz kommt. Die gewonnenen Ergebnisse werden unter dem Punkt Ergebnisse und Diskussion vorgestellt und erläutert.

Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse lassen sich Aussagen treffen, welche das Tragen von Masken bei Kindern wesentlich beeinflussen könnten. Durch Veränderung der Werte könnte man sich im weiteren Verlauf erklären, welche physiologischen Prozesse in Gang gesetzt werden, um ein erneutes Gleichgewicht herzustellen und ob dies für den menschlichen und vor allem den kindlichen Körper, auf Dauer eventuell eine schädigende Wirkung hinterlässt.

Ebenso lässt sich durch die Studie indirekt auch das Verhalten im täglichen Umgang mit der Maske reflektieren. Die Erfahrungen der Kinder sind wichtig, wenn man Entscheidungen im Hinblick auf die Jüngsten der Gesellschaft treffen möchte.

Der Nutzen der Diplomarbeit beläuft sich darauf, eine Grundlage für weiterführende Studien zu bilden, sodass sich die Sicht im Hinblick auf Bestimmungen und Verordnungen zur Maskenpflicht bei Kindern verändern könnte, sollten tatsächlich physiologische

Veränderungen auftreten. Dadurch wäre es möglich, ein auf die Kinder und Jugendlichen abgestimmtes Konzept zu entwerfen, um ihnen bestmögliche Sicherheit zu gewähren.

In einigen Studien, hervorzuheben ist vor allem jene aus Singapur [28], wurde bereits die Maskentauglichkeit auch bei Anstrengung getestet. Eine auf den mitteleuropäischen Raum bezogene, großflächig ausgeweitete Studie, welche sich eben dieser Fragestellung widmet, wurde noch nicht durchgeführt. Dies stellt einen weiteren Nutzen der Diplomarbeit dar, sie soll als Grundlage für weiterführende Forschung zur Verfügung stehen.

Gerade in Pandemiezeiten sollte besonderes Augenmerk auf die Kinder und Jugendlichen gerichtet werden. Sie sind jene, welche die Auswirkungen in vollem Ausmaß treffen und lernen müssen zu adaptieren. Deshalb ist gerade in diesem Alterspool eine genauere und besondere Überprüfung der Maßnahmen wichtig, denn in dieser Altersgruppe geht der Körper noch ganz anders mit Einflüssen um als im Erwachsenenalter.

Da die Diplomarbeit als Pilotprojekt geführt wurde, dient sie, wie bereits im oberen Abschnitt erwähnt, in erster Linie der Grundlagenforschung. Mithilfe der gewonnenen Ergebnisse sollen sich Aussagen in Bezug auf die physiologischen Veränderungen bei Maskenverwendung stellen lassen, welche dann weiterführend für andere Fragestellungen die Basis bieten sollen.

2.3 Teilnahmekollektiv

Das Teilnahmekollektiv umfasste insgesamt fünfzehn Kinder und Jugendliche im Alter von 6-16 Jahren. Alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen stammten aus dem ländlichen Raum und hatten keine Vorerkrankungen. Die teilnehmenden Probanden und Probandinnen teilten sich in eine Gruppe von 5 Mädchen und 10 Jungen. Die Werte jedes Kindes oder Jugendlichen wurden mit den jeweiligen eigenen Werten verglichen.

2.3.1 Teilnahmegruppen

Die teilnehmenden Probanden und Probandinnen wurden jeweils in sechs 2er Gruppen und eine 3er Gruppe eingeteilt. Diese Zuteilung erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Innerhalb der Gruppe begann jeweils ein Proband oder eine Probandin mit der FFP2-Maske und der nächste Proband oder die nächste Probandin im Anschluss mit einer chirurgischen Maske, um eine gewisse Randomisierung zu gewährleisten.

Die Probanden und Probandinnen wurden anschließend in Altersgruppen eingeteilt, alle Kinder und Jugendlichen einer Altersgruppe, unterteilt in männliche und weibliche Testkandidaten und Testkandidatinnen, wurden zusammengefasst und die Mittelwerte ihrer Ergebnisse dann mit den Mittelwerten der anderen Testgruppen verglichen.

So entstand eine Einteilung in drei Gruppen, welche das Alter von 6-9 Jahren, von 10-13 Jahren und von 14-17 Jahren widerspiegeln sollte. Dadurch können Unterschiede oder auch Gemeinsamkeiten festgestellt werden und es lassen sich Rückschlüsse auf die physiologischen Geschehnisse treffen.

2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnahmegruppen

Wie bereits im Abschnitt Teilnahmegruppen erwähnt, richtet sich der Fokus der Diplomarbeit auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren. Demzufolge gilt als erstes Ein- und Ausschlusskriterium, dass alle Probanden und Probandinnen in diesen Altersrahmen fallen. Ausgeschlossen wurden Kinder und Jugendliche unter 6 und über 17 Jahren.

Das wichtigste Ausschlusskriterium umfasste das Gebiet der Vorerkrankungen der Kinder und Jugendlichen. Vor allem jene mit chronischen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystem, welche dieses negativ beeinflussen, wie zum Beispiel Cystische Fibrose oder angeborene Herzfehler, konnten an der Studie nicht teilnehmen, da dies eine besondere Beachtung hätte finden müssen und den Rahmen dieser Studie überschritten hätte. Die Fragestellung, ob sich Unterschiede in den physiologischen Parametern zwischen gesunden und vorerkrankten Kindern zeigen, wäre allerdings ein sehr interessanter Grundstein für weitere Studien in diesem Gebiet. Dementsprechend galt als Einschlusskriterium ein guter Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Testphase.

Eine leichte Verkühlung konnte akzeptiert werden, da dies auch die Normalität im Alltag der Kinder realitätsnah widerspiegelt. Gerade im Environment der Kinder und Jugendlichen sind leichte Infekte keine Seltenheit.

Nach Erfüllung der Voraussetzungen war das Bedeutendste die schriftliche Einwilligung der Eltern, Probanden und Probandinnen. Da sich an dieser Diplomarbeit sowohl Kinder als auch Jugendliche beteiligten, standen zum einen Patientinformationen für Kinder unter 14 Jahren mit dazu gehöriger Zustimmungserklärung für die Eltern, und zum anderen die

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Jugendliche über 14 Jahren zur Verfügung.

2.4 Datenerhebung und Datenauswertung

Um die Zuordnung der jeweiligen Datensätze im Anschluss an die Testung gewährleisten zu können, wurden am Anfang unter Berücksichtigung des Datenschutzes indirekt personenbezogene Daten erhoben.

Eine Pseudoanonymisierung mittels Codierung einer fortlaufenden Nummer für die Probanden und Probandinnen wurde durchgeführt. Die auszuwertenden Daten wurden mit diesem Nummerierungscode versehen und an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Landeskrankenhaus Leoben auf einem Rechner mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und anschließend ausgewertet.

Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

Um einheitliche Rahmenbedingungen für jeden Probanden und jede Probandin zu schaffen, wurde wie bereits im Punkt „Ablauf“ der Studie erwähnt, die Datenerhebung im Rahmen eines kurzzeitigen Schlaflabora Aufenthaltes an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Landeskrankenhaus Leoben durchgeführt.

Die Messung der Daten erfolgte kontinuierlich, es gab keine konkreten Messzeitpunkte, stattdessen wurden alle gemessenen Werte gespeichert, im Anschluss zusammengefasst und ausgewertet.

Insgesamt wurden Daten über 45 Minuten hinweg gesammelt. Diese setzten sich jeweils aus zwei Einheiten á 10 Minuten ohne Maske und jeweils 10 Minuten Einheiten mit chirurgischer- und FFP2-Maske zusammen. Die Hersteller der Masken wurden bereits unter dem Punkt Ablauf der Studie erwähnt.

Alle Datensätze jedes Probanden und jeder Probandin wurden im Anschluss herangezogen, um daraus den Mittelwert, sowie die Standardabweichung zu berechnen. Somit wurde pro Person, in jeder 10-Minuten Phase ein Wert bestimmt, wodurch es insgesamt zu einer Bestimmung von 24 Werten kam. Diese Werte, stellten den jeweiligen Mittelwert der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, der Sauerstoffsättigung, der inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte sowie der transcutanen Sauerstoffsättigung der vier Phasen dar.

Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS.

Ausgehend von den Mittelwerten wurden durch deskriptive Statistik zusätzlich jeweils das Minimum und Maximum, sowie die Standardabweichung der jeweiligen Testkategorie bestimmt.

Zum Vergleich der gewonnenen Daten auf statistische Signifikanz wurde anschließend ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen Test angewandt, da aufgrund der Stichprobe keine Normalverteilung vorlag und somit die Voraussetzungen für einen t-Test nicht gegeben waren.

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen Tests werden unter dem Punkt „Ergebnisse und Interpretation“ veranschaulicht.

2.5 Praktische Durchführung

Wie bereits unter dem Unterpunkt „Aufbau“ der Studie erwähnt, fand die Testung jedes einzelnen Probanden und jeder einzelnen Probandin im LKH-Hochsteiermark/Standort Leoben im Rahmen eines 50-minütigen Schlaflabora Aufenthaltes an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde statt.

Bevor die eigentlichen Testungen beginnen konnten, mussten alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie mit den entsprechenden Geräten über einzelne Messsensoren verbunden werden. Die Messdaten wurden im Anschluss über den Monitor im dazugehörigen Computerprogramm aufgezeichnet.

Um eine Ableitung der Herzfrequenz zu gewährleisten, wurde ein 3 Kanal EKG geklebt, die Sensoren dafür waren jeweils im 2. Intercostalraum rechts und links, sowie in der Mitte des Brustkorbs befestigt.

Die Aufzeichnung der Atemfrequenz erfolgte über Atemgürtel. Zu diesem Zwecke wurde ein Gürtel in Brusthöhe und der andere in Bauchhöhe angebracht. Des Weiteren wurde die Atemfrequenz noch zusätzlich über die Kapnographie abgeleitet.

Die inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte wurden über eine Kapnographie im Nebenstromverfahren bestimmt. Dabei liegt der größte Vorteil darin, dass es ein leicht anzuwendendes Verfahren ist, da der benötigte Schlauch wie eine Sauerstoffbrille in die Nase eingeführt wird und somit für die Probanden und Probandinnen leicht verträglich ist.

Bei diesem Verfahren wird die Luft permanent angesaugt und zum Detektor geleitet. Die Nachteile des Nebenstromverfahrens liegen vor allem darin, dass die Messung verzögert

erfolgt und dass es verschiedene Störfaktoren, welche Einfluss auf das Messergebnis nehmen können, gibt, wie zum Beispiel Sekrete der Nase bei Patienten und Patientinnen.

Zur Messung der Sauerstoffsättigung wurde jeder Proband und jede Probandin mit einem Pulsoxymeter am rechten Zeigefinger ausgestattet. Dieser wurde an Alter und Größe der Probanden und Probandinnen angepasst.

Für die Messung der transcutanen CO₂-Werte wurde am linken Unterarm ein Klebepflaster mit einer Aussparung in der Mitte auf den linken Unterarm geklebt. In diese Aussparung wurde ein Tropfen Kontaktflüssigkeit aufgebracht und anschließend darauf der Sensor für die Messung befestigt.

Nach Abschluss des Anbringens aller Sensoren wurde beim Probanden oder der Probandin nachgefragt, ob sich alles gut anfühlt oder das Gefühl besteht, dass etwas zu locker oder fest angebracht wurde, noch andere Fragen vorliegen, und er oder sie sich bereit fühlt zu starten. Im Anschluss an die Freigabe des Patienten oder der Patientin wurde das Programm gestartet und damit begann die eigentliche Testphase. Am Beginn jeder Testphase gab es eine 5-minütige Akkommodationszeit, um den Probanden und Probandinnen die Möglichkeit zu geben, sich an das ungewohnte Umfeld zu gewöhnen. Damit sollte erreicht werden, dass nicht durch Nervosität verfälschte Werte wie gesteigerte Herz- und Atemfrequenz später in der Auswertung erfasst werden und die Ausgangsdaten beeinflussen.

Die Testung erfolgte unter Ruhebedingungen, alle Probanden und Probandinnen saßen auf einem Sessel und wurden gebeten, sich nicht übermäßig, also über herkömmliche Bewegungen hinausgehend, zu bewegen. Das Reden war erlaubt und auch erwünscht, es sollten ähnliche Bedingungen wie in einem Klassenzimmer vorherrschen. Während der Testung wurden die Probanden und Probandinnen zusätzlich noch zu ihren individuellen Erfahrungen mit der Maskentragepflicht befragt. Sie sollten anmerken, ob ihnen Schwierigkeiten auffallen, welche die Maske mit sich bringt, wie zum Beispiel in der Schule Aufgabenstellungen schwerer verstehen zu können, oder Gesichtsausdrücke nicht klar erkennen zu können.

Ebenso wurde nachgefragt, bei welcher der beiden getesteten Masken sie ein besseres Trage-/Komfortgefühl haben und ob ihnen auch subjektive gesundheitliche Einschränkungen aufgefallen sind.

Nach den ersten 10 Minuten wurde entweder die chirurgische- oder die FFP2-Maske aufgesetzt und diese dann für 10 Minuten getragen. Am Anfang jeder Phase mit und ohne Maske wurde neuerlich eine Akkommodationszeit von 5 Minuten gewährt, um dann aussagekräftige Werte zu erhalten. Nach Ablauf der ersten Maskenphase wurde diese wieder für 10 Minuten abgenommen und am Ende dieser maskenfreien Phase wurde getauscht und nun die jeweils andere Maske zur ersten Phase aufgesetzt.

Nach Ablauf des zweiten Maskenintervalls wurde das Programm noch kurz für circa 5 Minuten weiterlaufen gelassen, um zu sehen, ob sich eventuell veränderte Werte wieder in den Normbereich bewegten. Wie bereits im Punkt „Ablauf“ der Studie erklärt, wurde die exakte Einhaltung der Intervalle mittels Stoppuhr kontrolliert, um einen einheitlichen Zeitrahmen zu gewährleisten und damit aussagekräftige vergleichbare Werte sicherzustellen.

Anschließend wurde das Programm beendet und das Monitoring abgebaut.

Die Auswertungsphase erfolgte in der Berechnung des Mittelwertes, der gesammelten Daten pro Probanden und pro Probandin. Somit entstand für jeden Teilnehmer und jede Teilnehmerin in jeder zu testenden Kategorie ein Mittelwert. Dieser wurde anschließend mit den restlichen Mittelwerten zusammengefasst und dann die Ursprungsmittelwerte ohne Maske mit jenen der Maskenphasen verglichen. Dies wurde mithilfe des Statistikprogramms SPSS mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind für die einzelnen Parameter unter dem Punkt „Ergebnisse und Interpretation“ zusammengestellt. Anschließend an die deskriptive Statistik wurde noch mit den Ausgangsmittelwerten eine Testung auf statistische Signifikanz durchgeführt. Dafür wurde aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung in der Stichprobe der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt. Die errechneten Signifikanzen werden unter dem Unterpunkt „Ergebnisse und Interpretation“ erwähnt und erläutert.



Abbildung 16: Transcutanes CO₂-Messgerät - Hersteller Drott Medizintechnik

Das transcutane CO₂-Messgerät des Herstellers Drott Medizintechnik wurde zur Ableitung und Messung der transcutanen CO₂-Werte herangezogen. Hierbei wurde der Sensor mittels Fixierplaster am Unterarm der Probanden und Probandinnen angebracht, das System kalibriert und gebootet und war, nach einer kurzen Vorlaufzeit einsatzbereit.

3 Ergebnisse und Interpretation

Im folgenden Teil werden die Resultate der einzelnen Phasen gegenübergestellt und erläutert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit, werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dargelegt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung inspiratorischer CO₂-Werte ohne Maske zu inspiratorischen CO₂-Werten mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik					
inspiratorisches CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	1,41	inspiratorisches CO ₂ chirurgische Maske	Mittelwert	3,30
	95% KI des MW	Untergrenze 1,10 Obergrenze 1,73		95% KI des MW	Untergrenze 2,84 Obergrenze 3,76
	Median	1,40		Median	3,50
	Standardabweichung	0,541		Standardabweichung	0,792
	Minimum	0,30		Minimum	1,50
	Maximum	2,50		Maximum	4,50

Tabelle 2: Gegenüberstellung inspiratorischer CO₂-Werte ohne Maske zu inspiratorischen CO₂-Werten mit FFP2-Maske

Deskriptive Statistik					
inspiratorisches CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	1,50	inspiratorisches CO ₂ FFP2- Maske	Mittelwert	3,89
	95% KI des MW	Untergrenze 1,22 Obergrenze 1,78		95% KI des MW	Untergrenze 3,17 Obergrenze 4,60
	Median	1,50		Median	3,80
	Standardabweichung	0,492		Standardabweichung	1,232
	Minimum	0,40		Minimum	1,50
	Maximum	2,20		Maximum	6,50

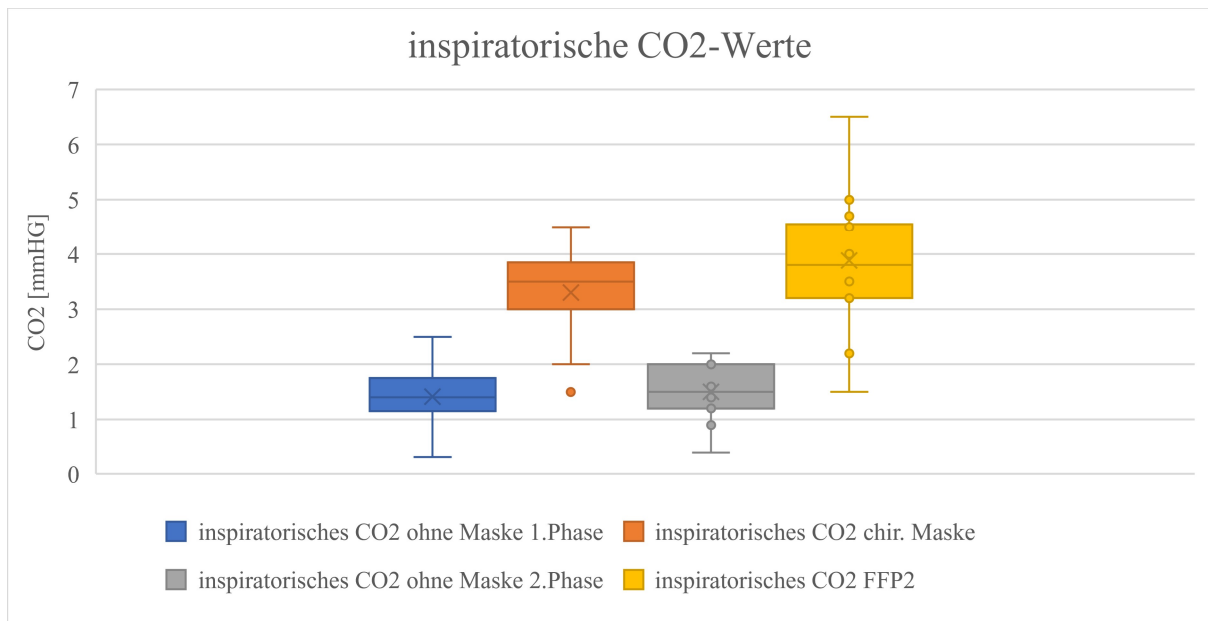


Abbildung 17: Graphische Darstellung der inspiratorischen Werte. Im Vergleich stehen die inspiratorischen Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

Wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 ersichtlich wurden hier die Unterschiede zwischen den inspiratorischen CO₂-Werten ohne Maske und jenen mit chirurgischer- und FFP2-Maske gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich ein deutlicher Anstieg der CO₂-Werte in den Phasen mit chirurgischer Maske [3,30 mmHG], 95%KI [2,84mmHG-3,76mmHG] und FFP2-Maske [3,89 mmHG], 95%KI [3,17mmHg-4,60mmHg] im Vergleich zu den maskenfremen Phasen [1,41 mmHG und 1,50 mmHG], 95%KI [1,10mmHG-1,72mmHG][1,21mmHG-1,78mmHG].

Aufgrund einer leichten Verkühlung einer Probandin wurde diese für die Berechnung der inspiratorischen Vergleichswerte herausgenommen, da diese nicht gut abgeleitet werden konnten. Somit wurden in die Berechnung nur 14 gültige Werte einbezogen.

Der p-Wert, um die Signifikanz zu bestimmen wurde mit <0,05 definiert. Ein Wert <0,05 würde für einen signifikanten Unterschied der Werte sprechen und die Nullhypothese, dass es zu keinen Veränderungen durch das Tragen von Masken kommt, müsste verworfen werden. In diesem Fall lagen sowohl für die chirurgische als auch für die FFP2-Maske signifikante Werte im Vergleich zu jenen ohne Maske vor, in beiden Fällen lag der statistisch berechnete p-Wert unter 0,001.

Somit lässt sich auf jeden Fall sagen, dass es einen signifikanten Unterschied der inspiratorischen CO₂-Werte im Vergleich der unterschiedlichen Phasen gibt. Diese Unterschiede wurden in Abbildung 17 zusätzlich noch graphisch mittels Boxplots,

dargestellt. Besonders in dieser Abbildung lässt sich der Unterschied sehr gut veranschaulichen.

Tabelle 3: Gegenüberstellung expiratorischer CO₂-Werte ohne Maske zu expiratorischen CO₂-Werten mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik					
expiratorisches CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	33,64	expiratorisches CO ₂ chirurgische Maske	Mittelwert	35,07
	95% KI des MW	30,69		95% KI des MW	32,13
	Untergrenze			Untergrenze	
	Obergrenze	36,59		Obergrenze	38,01
	Median	35,00		Median	36,50
	Standardabweichung	5,109		Standardabweichung	5,091
	Minimum	21,00		Minimum	23,00
	Maximum	40,00		Maximum	41,00

Tabelle 4: Gegenüberstellung expiratorischer CO₂-Werte ohne Maske zu expiratorischen CO₂-Werten mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik					
expiratorisches CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	33,64	expiratorisches CO ₂ FFP2 Maske	Mittelwert	35,14
	95% KI des MW	30,65		95% KI des MW	31,92
	Untergrenze			Untergrenze	
	Obergrenze	36,64		Obergrenze	38,37
	Median	35,00		Median	36,50
	Standardabweichung	5,183		Standardabweichung	5,586
	Minimum	21,00		Minimum	20,00
	Maximum	40,00		Maximum	42,00

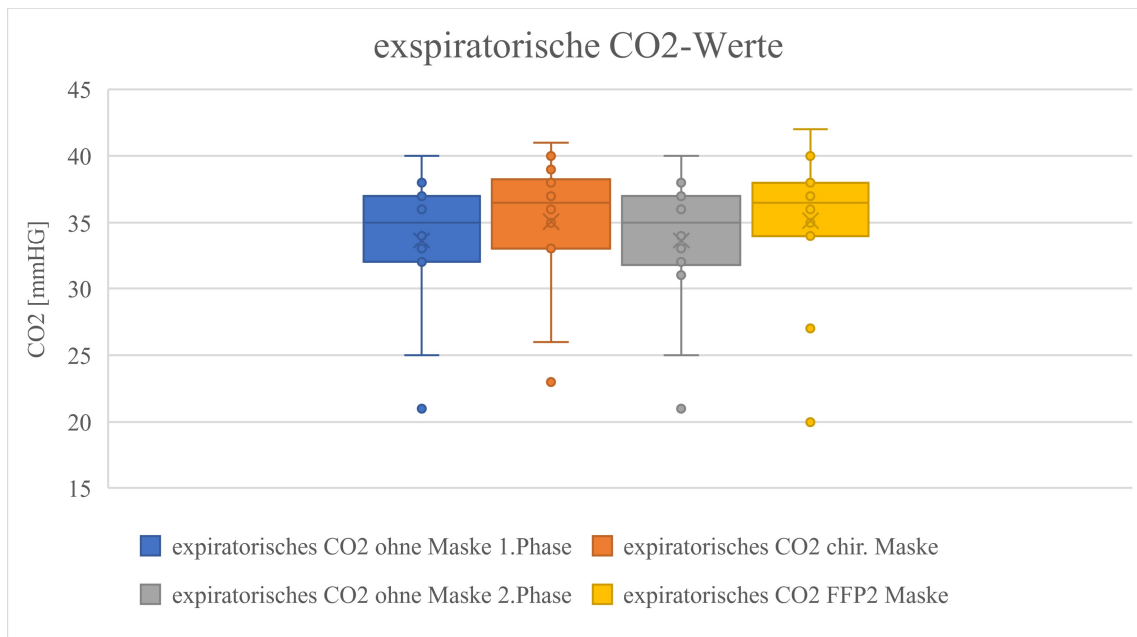


Abbildung 18: Graphische Darstellung der expiratorischen Werte. Im Vergleich stehen die expiratorischen Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

Die expiratorischen CO₂-Werte, hier in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt, verhalten sich den inspiratorischen CO₂-Werten sehr ähnlich. Auch hier zeigt sich in den Maskenphasen bei den Mittelwerten ein nicht unerheblicher Unterschied. Während des Tragens der chirurgischen Maske [35,07 mmHG], als auch in der Phase des Tragens der FFP2-Maske [35,14 mmHG] zeigt sich ein Unterschied von circa 2 mmHG im Vergleich zu den Phasen ohne Maske [33,64 mmHG in beiden Phasen]. Ebenfalls zeigt sich, wie bereits bei den inspiratorischen CO₂-Werten in den Tabellen 1 und 2, dass es auch einen kleinen Unterschied der einzelnen Maskenphasen gibt, so sind die Werte in der Phase der FFP2-Maske leicht höher als jene in der Phase der chirurgischen Maske. Auch hier wurde aufgrund der leichten Verkühlung eine Probandin aus der Berechnung ausgeschlossen, sodass 14 gültige Werte herangezogen wurden.

Ebenfalls wurden die Werte auch hier graphisch dargestellt, ersichtlich in Abbildung 18.

Die statistische Signifikanz wurde bei diesen Parametern, gleich den inspiratorischen Parametern, errechnet. Auch hier wurde aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Stichprobe der Wilcoxon-Rangsummen Test herangezogen, um den p-Wert zu berechnen, der auch hier mit einer Größe von <0,05 definiert wurde. In beiden Fällen, sowohl in der Phase der chirurgischen Maske als auch in der Phase der FFP2-Maske kam es zu einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert unter 0,05. Im Bereich der chirurgischen

Maske wurde ein p-Wert von 0,001 bestimmt, in der Phase der FFP2-Maske kam es zu einem p-Wert von 0,002.

Somit lässt sich auch hier die Nullhypothese widerlegen.

Tabelle 5: Gegenüberstellung transcutaner CO₂-Werte ohne Maske, zu transcutanen CO₂-Werten mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik							
transcutanes CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	37,77	transcutanes CO ₂ chirurgische Maske	Mittelwert	38,00		
	95% KI des	Unter- grenze		36,44	95% KI des	Unter- grenze	36,68
	MW	Ober- grenze		39,09	MW	Ober- grenze	39,32
	Median			38,00	Median		38,00
	Standardabweichung			2,397	Standardabweichung		2,390
	Minimum			33,00	Minimum		33,00
	Maximum			42,00	Maximum		42,00

Tabelle 6: Gegenüberstellung transcutaner CO₂-Werte ohne Maske, zu transcutanen CO₂-Werten mit FFP2-Maske

Deskriptive Statistik							
transcutanes CO ₂ ohne Maske	Mittelwert	37,80	transcutanes CO ₂ FFP2- Maske	Mittelwert	38,00		
	95% KI des	Unter- grenze		36,47	95% KI des	Unter- grenze	36,60
	MW	Ober- grenze		39,13	MW	Ober- grenze	39,40
	Median			38,00	Median		39,00
	Standardabweichung			2,396	Standardabweichung		2,535
	Minimum			33,00	Minimum		33,00
	Maximum			42,00	Maximum		42,00

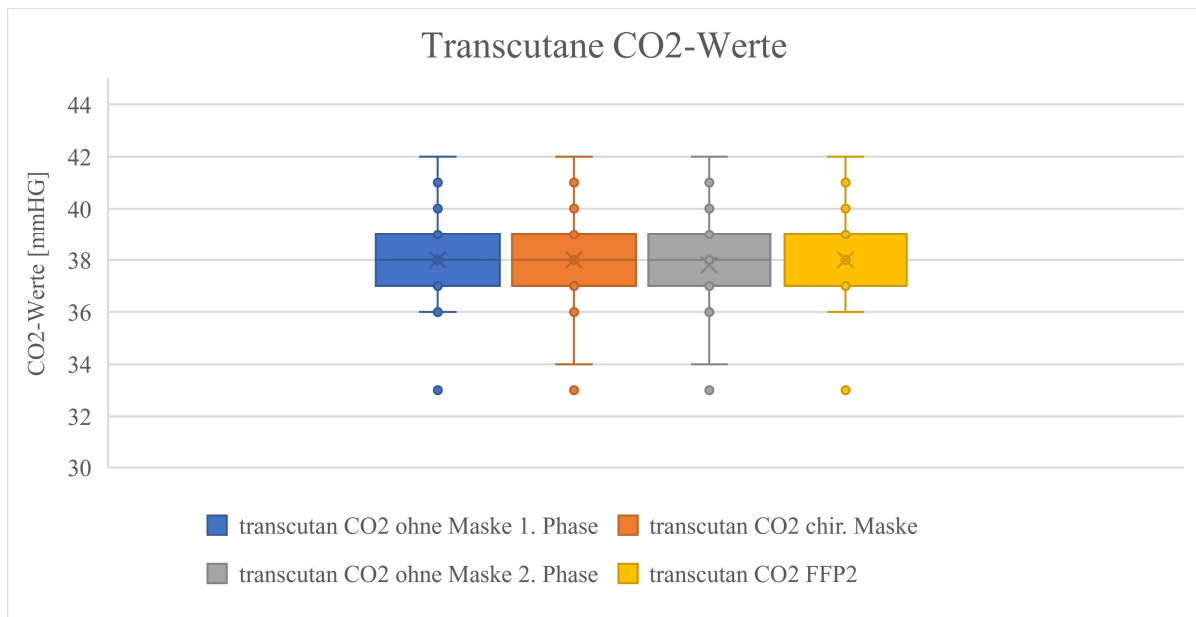


Abbildung 19: Graphische Darstellung der transcutanen CO₂-Werte. Im Vergleich stehen die transcutanen CO₂-Werte ohne Maske, mit den Werten mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

Im Unterschied zu den inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werten zeigen die hier in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgelisteten transcutanen CO₂-Werte kaum einen Unterschied in den Phasen ohne Masken im Vergleich zu den Phasen, in welchen Masken getragen wurden. Sie sind in der Phase der chirurgischen Maske [38,00mmHG], 95%KI [36,68mmHG-39,32mmHG] und der Phase der FFP2-Maske [38,00mmHG], 95%KI [36,60mmHG-39,40mmHG] beinahe ident mit den Werten der Phase ohne Maske [37,77mmHG und 37,80mmHG], 95%KI [36,44mmHG-39,09mmHG] [36,47mmHG-39,13mmHG].

Hier zeigt sich nun ein anderes Bild als bei den inspiratorischem und expiratorischem CO₂. Es zeigt sich praktisch kein Unterschied in den transcutan gemessenen Blutgasen im Hinblick auf die verschiedenen Testphasen. Dies spricht dafür, dass es zu keiner physiologischen Änderung im Bereich des im Blut befindlichen CO₂ kommt.

Ebenso wie für die inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte wurde auch für die transcutanen CO₂-Werte die Signifikanzprüfung durchgeführt. Wie bereits erwähnt wurde auch hier der p-Wert mit <0,05 definiert.

In diesem Falle zeigt sich nun das Bild, das die Signifikanzlevel höher als der definierte Wert von 0,05 liegen. Bei dem Vergleich der transcutanen Werte der chirurgischen Maske wurde ein p-Wert von 0,1 bestimmt, in der Phase der FFP2-Maske, kam es zu einem p-Wert von 0,257.

Graphisch wurden die Werte der einzelnen Phasen in Abbildung 19 dargestellt.

Die Nullhypothese kann somit beibehalten werden.

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Herzfrequenz ohne Maske zur Herzfrequenz mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik							
Herzfrequenz ohne Maske	Mittelwert	87,73	Herzfrequenz chirurgische Maske	Mittelwert	87,00		
	95% KI des MW	Unter- grenze		80,89	95% KI des MW	Unter- grenze	80,64
		Ober- grenze		94,58		Ober- grenze	93,36
	Median	86,00		Median	84,00		
	Standardabweichung	12,355		Standardabweichung	11,489		
	Minimum	68,00		Minimum	67,00		
	Maximum	115,00		Maximum	112,00		

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Herzfrequenz ohne Maske zur Herzfrequenz mit FFP2-Maske

Deskriptive Statistik							
Herzfrequenz ohne Maske	Mittelwert	87,20	Herzfrequenz FFP2-Maske	Mittelwert	86,13		
	95% KI des MW	Unter- grenze		81,01	95% KI des MW	Unter- grenze	80,10
		Ober- grenze		93,39		Ober- grenze	92,17
	Median	85,00		Median	82,00		
	Standardabweichung	11,182		Standardabweichung	10,895		
	Minimum	67,00		Minimum	68,00		
	Maximum	111,00		Maximum	109,00		

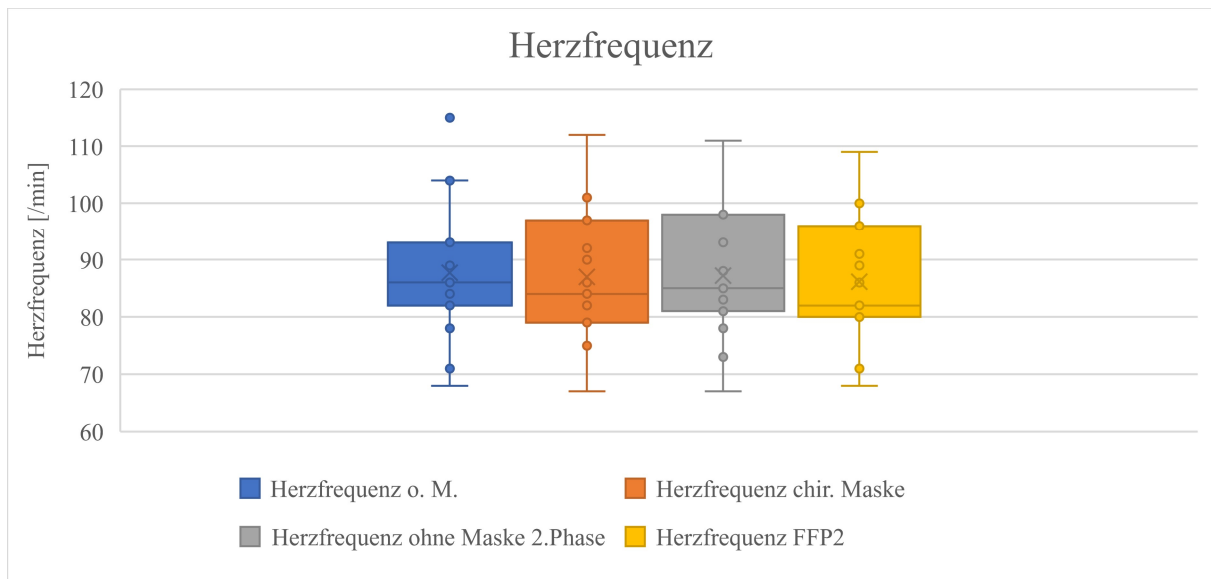


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Herzfrequenz pro Minute. Im Vergleich steht die Herzfrequenz ohne Maske, mit den Herzfrequenzen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

Hier in Tabelle 7 und Tabelle 8 sind die Ergebnisse des Vergleichs der Herzfrequenz aufgelistet. Die Werte zeigen nur sehr geringe Unterschiede. Es zeigt sich, dass die Mittelwerte der Phasen mit chirurgischer Maske [87/min], 95%KI [80,64/min-93,36/min], sowie jene der FFP2-Maske [86,13/min], 95%KI [80,10/min-92,17/min] minimal geringer sind als jene ohne Maske [87,73/min und 87,20/min], 95%KI [80,89/min-94,58/min] [81,01/min-93,39/min].

Dies bedeutet, dass man annehmen kann, dass es zu keiner physiologischen Veränderung der Herzfrequenz durch das Maskentragen kommt. In diesem Fall zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den transcutanen CO₂-Werten. Es gibt zwar sehr geringe Abweichungen, jedoch bewegen die sich in einem Rahmen, welcher keine statistische Signifikanz aufweist.

Ebenso wie bei den Vergleichswerten zuvor wurde zum Ausschluss eines statistisch signifikanten Zusammenhangs der Herzfrequenzen der einzelnen Phasen der Wilcoxon-Rangsummen Test angewandt, da wie bereits bei den vorherigen Werten, aufgrund der niedrigen Probandenanzahl der Stichprobe keine Normalverteilung vorlag.

Bei der Herzfrequenz mit chirurgischer Maske wurde, im Vergleich zu den Werten ohne Maske, eine statistische Signifikanz von 0,395 definiert, im Bereich der FFP-Maske lag die statistische Signifikanz bei 0,085.

Somit zeigt sich für beide Phasen mit Maske ein höherer p-Wert als 0,05, eine statistische Signifikanz ist damit auszuschließen und die Nullhypothese, dass es zu keinen Veränderungen der physiologischen Werte kommt, wird bestätigt.

Graphisch wurden die Werte der einzelnen Phasen in Abbildung 20 dargestellt.

Tabelle 9: Gegenüberstellung der Atemfrequenz ohne Maske zur Atemfrequenz mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik									
Atemfrequenz ohne Maske	Mittelwert		17,79	Atemfrequenz chirurgische Maske	Mittelwert	17,14			
		95% KI des	Unter- grenze		15,82		95% KI des	Unter- grenze	14,97
	MW		Ober- grenze		19,75	MW		Ober- grenze	19,31
	Median				17,25	Median			16,00
	Standardabweichung				3,401	Standardabweichung			3,759
	Minimum				13,00	Minimum			13,00
	Maximum				24,00	Maximum			23,00

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Atemfrequenz ohne Maske zur Atemfrequenz mit FFP2-Maske

Deskriptive Statistik									
Atemfrequenz ohne Maske	Mittelwert		17,86	Atemfrequenz FFP2-Maske	Mittelwert	16,37			
		95% KI des	Unter- grenze		15,82		95% KI des	Unter- grenze	14,17
	MW		Ober- grenze		19,89	MW		Ober- grenze	18,56
	Median				17,50	Median			16,00
	Standardabweichung				3,527	Standardabweichung			3,802
	Minimum				13,00	Minimum			11,00
	Maximum				24,00	Maximum			22,00

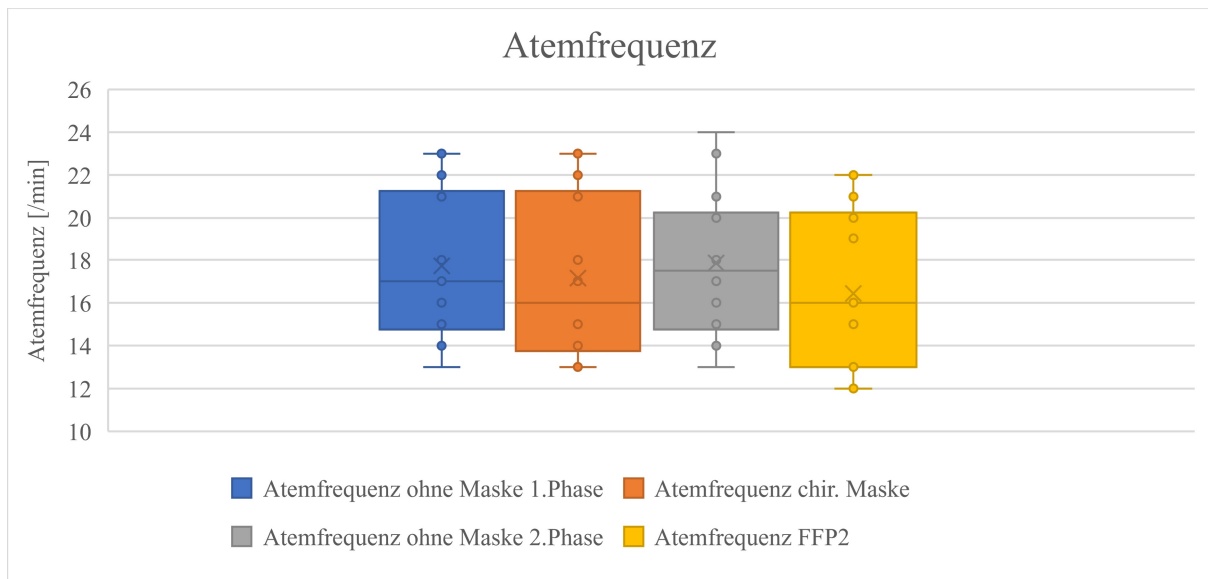


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Atemfrequenz pro Minute. Im Vergleich steht die Atemfrequenz ohne Maske, mit den Atemfrequenzen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

In Tabelle 9 und Tabelle 10 sind die Ergebnisse des Vergleichs der Atemfrequenz aufgelistet. Auch hier zeigen sich, ähnlich zu den Werten der Herzfrequenz, in den Mittelwerten der jeweiligen Phase eher nur geringe Unterschiede. So nehmen die Mittelwerte der Phase der Atemfrequenz mit chirurgischer Maske [17,14/min], 95%KI [14,97/min-19,31/min] und mit FFP2-Maske [16,37/min], 95%KI [14,17/min-18,56/min] etwas niedriger Werte an als jene in der Phase ohne Masken [17,79/min und 17,86/min], 95%KI [15,82/min-19,75/min] [15,82/min-19,89].

Ebenso zeigt sich ein Unterschied der Atemfrequenzen in den Phasen, in welchen Masken getragen wurden. So ist jener Mittelwert der Phase mit FFP2-Maske der einzige, welcher unter 17 Atemzügen pro Minute liegt. Man kann daher vermuten, dass unter der FFP2-Maske ein langsamerer Atemzyklus besteht. Der Wert der Phase mit chirurgischer Maske ist zwar niedriger als die Werte ohne Maske, jedoch auch deutlich höher als jener unter der FFP2-Maske. Zwischen den beiden Phasen ohne Maske hingegen gibt es beinahe keinen Unterschied.

Allerdings sind auch hier die Unterschiede in den Messwerten so gering, dass man annehmen kann, dass es trotz der Verringerung der Atemfrequenz in beiden Maskenphasen nicht zu einer statistischen Signifikanz zwischen den vorliegenden Werten kommen wird.

Um dies zu überprüfen, wurde, wie schon bei den anderen Messwerten zuvor der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt. Angewandt wurde dieser nicht parametrische Test auch hier, da wie bereits bei allen anderen getesteten Parametern keine Normalverteilung der Werte vorlag. Der p-Wert, welcher Aussagen über die statistische Signifikanz liefert, wurde auch hier mit $<0,05$ definiert.

Für die Atemfrequenz mit chirurgischer Maske wurde, im Vergleich zur Phase ohne Maske, eine statistische Signifikanz von 0,254 berechnet. Jene für die FFP2-Maske lag bei 0,057.

Auch in diesem Fall liegt der Wert, wenn im Rahmen der FFP2-Maske auch nur knapp, oberhalb des definierten Wertes von $<0,05$. Somit lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten mit und ohne Masken ausschließen und die Nullhypothese kann bestätigt werden.

Aufgrund einer leichten Verkühlung einer Probandin, wurde diese für die Berechnung der Vergleichswerte und der statistischen Signifikanz herausgenommen, somit wurden in die Berechnung nur 14 gültige Werte einbezogen.

Graphisch wurden die Werte der einzelnen Phasen in Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigung ohne Maske zu der Sauerstoffsättigung mit chirurgischer Maske

Deskriptive Statistik						
Sauerstoffsättigung ohne Maske	Mittelwert	96,67	Sauerstoffsättigung chirurgische Maske	Mittelwert	96,67	
	95% KI des MW	Unter- grenze		95,89	Unter- grenze	95,95
		Ober- grenze		97,44	Ober- grenze	97,38
	Median	96,00		Median	97,00	
	Standardabweichung	1,397		Standardabweichung	1,291	
	Minimum	94,00		Minimum	94,00	
	Maximum	99,00		Maximum	99,00	

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigung ohne Maske zu der Sauerstoffsättigung mit FFP2-Maske

Deskriptive Statistik						
Sauerstoffsättigung ohne Maske	Mittelwert	96,73	Sauerstoffsättigung FFP2-Maske	Mittelwert	96,87	
	95% KI des MW	Unter- grenze		95,99	Unter- grenze	96,40
		Ober- grenze		97,47	Ober- grenze	97,33
	Median	97,00		Median	97,00	
	Standardabweichung	1,335		Standardabweichung	0,834	
	Minimum	94,00		Minimum	95,00	
	Maximum	99,00		Maximum	98,00	

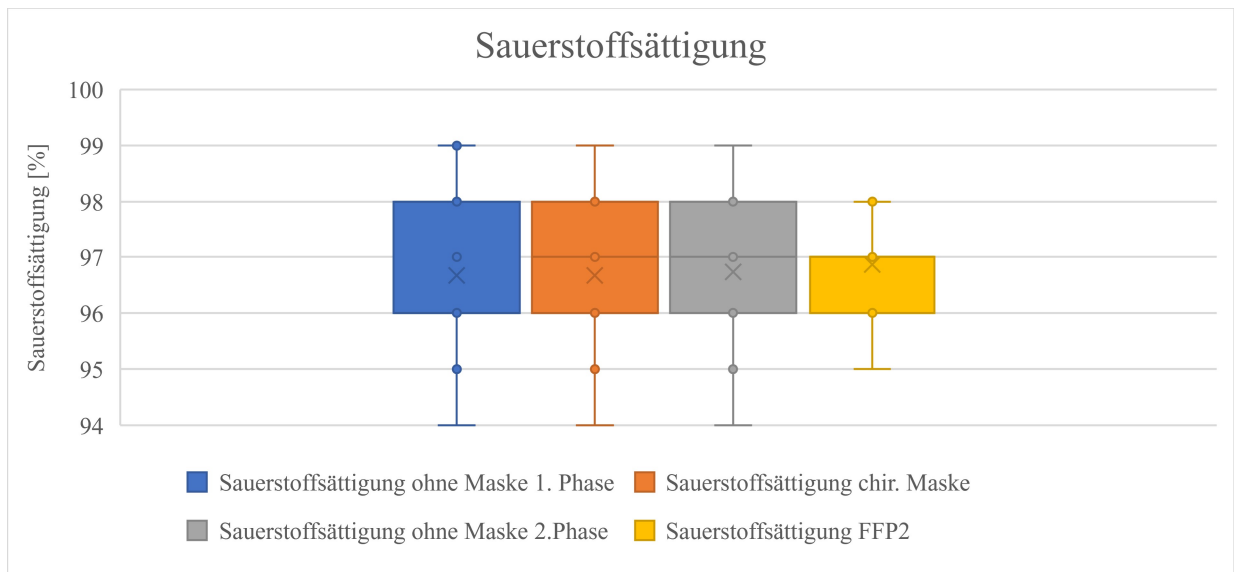


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Atemfrequenz pro Minute. Im Vergleich stehen die Sauerstoffsättigung ohne Maske, mit den Sauerstoffsättigungen mit chirurgischer Maske und FFP2-Maske

In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die Ergebnisse des Vergleichs der Sauerstoffsättigung gezeigt. Hier zeigen sich von allen getesteten Parametern die geringsten Unterschiede in den Mittelwerten. So nehmen die Mittelwerte der Phase der chirurgischen Maske [96,67%], 95%KI [95,95%-97,38%] und der FFP2-Maske [96,87%], 95%KI [96,40%-97,33%] beinahe identische Werte zu den Phasen ohne Masken an. [96,67% und 96,73%], 95%KI [95,89%-97,44%] [95,99%-97,47%]

Da sich im Bereich der Sauerstoffsättigung die Werte kaum voneinander unterscheiden, ist hier davon auszugehen, dass es zu keinem signifikanten Unterschied der Werte in den einzelnen Phasen kommen wird.

Um dies zu überprüfen, wurde wie schon bei allen vorangegangenen Auswertungen aufgrund der nicht vorherrschenden Normalverteilung innerhalb der Stichprobe auf den nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummen Test zurückgegriffen. Der p-Wert, welcher eine Aussage treffen lässt, ob die Nullhypothese beibehalten oder verworfen werden sollte, wurde auch bei der Sauerstoffsättigung mit $<0,05$ definiert.

Beim Vergleich der Phase mit chirurgischer Maske und jener ohne Maske, wurde ein p-Wert von 1,000 errechnet. Somit lässt sich hier die Nullhypothese, dass es zu keinen physiologischen Veränderungen durch Masken tragen kommt bestätigen. Ebenso verhielt sich der p-Wert beim Vergleich der Phase mit FFP2-Maske und jener ohne Maske, dieser

lag bei 0,527. Somit lässt sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied ausschließen, die Nullhypothese kann beibehalten werden.

Graphisch wurde die Verteilung der einzelnen Mittelwerte innerhalb einer Phase in Abbildung 22 dargestellt.

Zusätzlich wurde empirisch erhoben, wie sich das subjektive Gefühl der Teilnehmer und Teilnehmerinnen im alltäglichen Leben mit den Masken widerspiegelt. So wurde von allen 15 Teilnehmern und Teilnehmerinnen geschildert, dass das Gefühl besteht, dass die Atmung erschwert sei. Ebenfalls wurde berichtet, dass bei Aktivitäten schneller die Luft ausgehen würde. Unabhängig von der Atmung wurde vor allem von den jüngeren Teilnehmern und Teilnehmerinnen erklärt, dass es schwerer fallen würde die Aufträge in der Schule verstehen und ausführen zu können. Häufigeres Nachfragen oder mehr Fehler bei der Umsetzung seien die Folge davon. Ein generelles Unwohlsein wurde von allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen geäußert.

Ein Proband litt bereits vor der Einführung der Maskenpflicht in Schulen unter gelegentlichen Kopfschmerzen, diese haben unter der Einwirkung des täglichen Tragens jedoch deutlich zugenommen, sodass seitens der Mutter bereits Überlegungen getroffen wurden, eine Maskenbefreiung anzustreben. Somit scheint zumindest eine subjektive Erschwernis durch Masken einzutreten. Jedoch ist es schwierig eine Aussage über eine Verstärkung der Kopfschmerzen beim Tragen von Masken zu treffen, da man nicht mit Sicherheit feststellen kann, wie sehr das Kind eventuell auch durch Nachfragen der Eltern oder generell das Umfeld beeinflusst wird.

4 Diskussion

Bei den gewonnenen Ergebnissen zeigt sich, dass sich ein signifikanter Unterschied der Maskenphasen, im Vergleich zu den Nicht-Masken-Phasen nur im Bereich der inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte finden lässt. Die anderen getesteten Parameter zeigen keine signifikanten Abweichungen in den jeweiligen Phasen. Ebenso lässt sich auf der Grundlage der Ergebnisse die Aussage treffen, dass die erhöhten respiratorischen CO₂-Werte scheinbar keinen signifikanten Einfluss auf die übrigen physiologischen Parameter zu haben scheinen. Des Weiteren zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe der gemessenen Werte zwischen der chirurgischen und der FFP2-Maske. Inspiratorisches- und expiratorisches CO₂ sind unter der FFP2-Maske signifikant höher als unter der chirurgischen Maske.

Diese erhobenen Werte spiegeln höchstwahrscheinlich den Totraum der jeweiligen Masken wider. Eine signifikante Hyperkapnie konnte im Rahmen dieser Testungen nicht festgestellt werden, das wurde mittels transcutaner CO₂-Messung veranschaulicht.

Betrachtet man lediglich die erhöhten inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Werte, so müsste man ausgehend von der Annahme, dass der Körper das vermehrte CO₂ aus dem System ausschleusen möchte, eigentlich davon ausgehen, dass sich die Atemfrequenz erhöht. Die ermittelten Werte zeigten jedoch genau das Gegenteil. Es kam zu einer leicht reduzierten Atemfrequenz während der Maskenphase. Diese hängt wahrscheinlich mit einer Erhöhung des Atemzugsvolumens zusammen und kann auch das Unbehagen beim Tragen der Masken mit einer gesteigerten Atemanstrengung erklären. Eine quantitative Messung des Atemzugsvolumens war jedoch unter den gewählten Testbedingungen nicht möglich. Man könnte spekulieren, dass durch erhöhte Tidalvolumina eine Art Verdünnungseffekt verursacht wird und damit der Effekt des zusätzlichen Totraumes von Gesichtsmasken kompensiert wird.

Würde man nur den Umstand der erhöhten CO₂-Werte in der Atemluft betrachten und keine Messung der Blutgase durchführen, so könnte man auch vermuten, dass das erhöhte, CO₂ eine Senkung des Sauerstoffgehalts in der Atemluft bedingen könnte und zu einer Rückatmung von vermehrtem CO₂ führt. Wäre dies der Fall, so wären zahlreiche Stoffwechselforgänge, welche auf das Vorhandensein von Sauerstoff angewiesen wären, wie zum Beispiel die Glykolyse, die β -Oxidation, etc. in ihrer Arbeit deutlich beeinträchtigt. Das Vorhandensein von Sauerstoff ist ein essenzieller Bestandteil, um im weiteren Verlauf

Energie zu produzieren. Würde man demnach argumentieren, dass dieser Einfluss der respiratorischen CO_2 -Werte einen wesentlichen Einfluss hat, so müsste man davon ausgehen, dass der Körper während Maskenphasen mit einer mangelnden Sauerstoffversorgung zu kämpfen hätte und der Körper demnach unter Stress stehen würde. Dies wiederum hätte Einfluss auf andere Komponenten des täglichen Lebens wie Konzentration und Leistungsfähigkeit. Jedoch zeigte sich durch die Messung des transcutanen CO_2 und der SaO_2 -Sättigung kein Einfluss auf die Konzentration der Blutgase und somit zumindest diesbezüglich kein zu erkennender physiologischer Stressfaktor für den Körper.

Die psychischen Stressfaktoren, welche durch das Maskentragen ausgelöst oder verstärkt wurden und in Kapitel 2 näher beschrieben wurden, sind jedoch auf keinen Fall zu vernachlässigen.

Auf Nachfrage nach dem Wohlbefinden der Probanden und Probandinnen beim Masken Tragen berichteten alle von einem gewissen Unbehagen beim Tragen der Maske (dieses war vor allem bei Tragen der FFP2-Masken stärker ausgeprägt), ebenso berichteten alle von dem Gefühl einer Kurzatmigkeit zu Beginn der Maskenphase. Dies könnte mit einem erhöhten Atemzugvolumen und erhöhter Atemanstrengung in Verbindung stehen. Es berichteten jedoch alle über eine Besserung der Symptomatik nach einer Adaptationszeit von wenigen Minuten. Vermehrte Kopfschmerzen waren einer der Hauptbelastungsfaktoren für einen Probanden. Diese lassen sich jedoch eher auf physikalische Umstände wie zum Beispiel Zug der Bänder an den Ohren zurückführen und stehen wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Rückatmung von CO_2 . Keiner der Probanden und keine der Probandinnen, welche an den Testungen teilgenommen haben, berichtete von gravierenderen körperlichen oder mentalen Belastungen beim Tragen einer Maske.

Natürlich weisen die Testungen der Diplomarbeit auch gewisse Limitationen auf. So ist die Teilnahmezahl mit 15 Personen klein. Jedoch konnten sich die Ergebnisse bei diesen 15 Probanden und Probandinnen sehr gut reproduzieren lassen. Man kann davon ausgehen, dass weiterführende Studien unter denselben Bedingungen zu denselben Resultaten kommen würden. Eine weitere Limitation stellt die kurze Testperiode dar, sie umfasste 10 Minuten pro Phase. Diese genügte jedoch, um einen stabilen Zustand zu erreichen. Somit kann man zumindest die Aussage treffen, dass es in Ruhebedingungen weder durch chirurgische Masken noch durch FFP2-Masken zu einer negativen Beeinflussung der Blutgase kommt.

Zusammenfassend zeigt sich somit, dass die Argumente bezüglich einer schlechteren Sauerstoffsättigung und einer körperlich beeinträchtigenden Totraumventilation nicht bestätigt werden können

Derartige Argumente sollten also bei Besprechungen der Maskenpflicht für Kinder und Jugendliche, nicht mehr verwendet werden. Ebenso zeigen sich keinerlei direkte Auswirkungen auf andere physiologische Parameter wie Herzfrequenz oder Atemfrequenz.

Die durchgeführte Studie bestätigt somit die von der WHO ausgesprochene Empfehlung der diesbezüglichen Unbedenklichkeit für Maskenverwendung bei Kindern und Jugendlichen!

5 Literaturverzeichnis

- [1] P. Mistry, F. Barmania und J. Mellet et al., „SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity,“ *Front Immunol*, 03 Jan 2022.
- [2] M. Hasöksüz, S. Kilic und F. Sarac, „Coronaviruses and SARS-COV-2,“ *Turkish Journal of Medical Sciencis*, 21 Apr 2020.
- [3] B. Hu et al., „Characteristics of SARS- CoV-2 and,“ *Nature reviews - Microbiology*, Mär 2021.
- [4] S. Umakanthan, P. Sahu und A. V. Ranade et al., „Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19),“ *Postgrad Med J*, 20 June 2020.
- [5] A. Hebbani Vardhan, S. Pulakuntla und P. Pannuru et al., „COVID-19: comprehensive review on mutations and current vaccines,“ *Archives of Microbiology*, 22 Nov 2021.
- [6] L. Forchette et al., „A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants,“ *Current Medical Science*, 2021.
- [7] A. Aleem et al., „Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19),“ *StatPearls [Internet]*, 12 May 2022.
- [8] E. Boehm, I. Kronig und R. A. Neher et al., „Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic,“ *Clinical Microbiology and Infection*, 17 May 2021.
- [9] A. Vardhan Hebbani, S. Pulakuntla und P. Pannuru et al., „COVID-19: comprehensive review on mutations and current vaccines,“ *Archives of Microbiology*, 6 Dez 2021.
- [10] X. Han, P. Xu und Q. Ye et al., „Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application,“ *Wiley*, 22 Jul 2021.
- [11] K. Sharma, A. Koirala und K. Nicolopoulos et al., „Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021?,“ *Elsevier - Paediatric Respiratory Reviews*, Jul 2021.
- [12] Z. A. Krumm, L. G. M. und C. P. Francis et al., „Precision therapeutic targets for COVID-19,“ *Virology Journal*, 2021.
- [13] M. Spreitzer, „Masked education? The benefits and burdens of wearing face masks in,“ *Elsevier - Trends in Neuroscience and Education*, 2020.

- [14] C.-C. Carbon und M. Serrano, „The Impact of Face Masks on the Emotional Reading Abilities of Children- A Lesson from a Joint School-University Project,“ *i-perception-SAGE*, 2021.
- [15] C. Ramdani, M. Ogier und A. Coutrot, „Communicating and reading emotion with masked faces in the Covid era: A,“ *Elsevier-Psychiatry Research*, 28 Jul 2022.
- [16] A. Freiberg, K. Horvath und T. M. Hahne et al., „Beeinflussung der psychosozialen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen durch das Tragen von Gesichtsmasken im öffentlichen Raum zur Prävention von Infektionskrankheiten,“ *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 25 Oct 2021.
- [17] S. Schwarz, E. Jenetzky und H. Krafft et al., „Coronakinderstudien „Co-Ki“: erste Ergebnisse eines deutschlandweiten Registers zur Mund-Nasen-Bedeckung (Maske) bei Kindern,“ *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 22 Feb 2021.
- [18] G. E. Mickells, J. Figueroa und K. Withers West et al., „Adherence to Masking Requirement During,“ *Journal of American School Health Association*, 5 Apr 2021.
- [19] S. Shweta, R. Deblina und S. Krittika et al., „Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations,“ *Elsevier - Psychiatry Research*, 23 Aug 2020.
- [20] J. Okuyama, S. Shuji und F. Yu et al., „Mental Health and Physical Activity among Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic,“ *Tohoku University Medical Press*, 26 Mar 2021.
- [21] L. Duan, X. Shao und Y. Wang et al., „An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of Covid-19,“ *Elsevier - Journal of Affective Disorders*, 2 Jul 2020.
- [22] W. E. Ellis, T. M. Dumas und L. M. Forbes, „Physically isolated but socially connected: Psychological adjustment and stress among adolescents during the initial COVID-19 crisis,“ *Canadian Journal of Behavioural Science*, 3 Nov 2020.
- [23] S. Meheral, N. Punjani und S. Louie-Poon et al., „Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review,“ *MDPI - International Journal of Environmental Research and Public Health*, 26 Mar 2021.

- [24] E. A. K. Jones, A. K. Mitra und A. R. Bhuiyan et al., „Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic Review,“ *MDPI - International Journal of Environmental Research and Public Health*, 3 Mar 2021.
- [25] J. C. Behrends, J. Bischofsberger und R. Deutzmann et al., „Physiologie der Atmung,“ *Duale Reihe-Physiologie, 4. unveränderte Auflage*, 2021.
- [26] F. Horn, „Biochemie des Menschen das Lehrbuch für das Medizinstudium,“ *Thieme*, 2021.
- [27] B. B. Hafen und S. Sharma, „Oxygen Saturation,“ *NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.*, 08 Aug 2022.
- [28] D. Yam Thiam Goh, M. W. Mun und W. L. Jerome Lee et al., „A randomised clinical trial to evaluate the safety, fit, comfort of novel N95 mask in children,“ *Scientific Reports - natureresearch*, 12 Dec 2019.