

Diplomarbeit

Mittleres Plättchenvolumen zur Vorhersage des klinischen Verlaufs
und Schweregrades bei COVID-19-Infektion

eingereicht von
Cornelius Weber

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie an der Universitätsklinik für Innere
Medizin

unter der Anleitung von Assoz. Prof. PD Dr. Thomas Gary und Dr.
Viktoria Nemezc

Graz, 06.03.2023

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 06.03.2023

Cornelius Weber e.h.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungen und Erklärungen	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1. Einleitung	1
1.1 COVID-19.....	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Pathogenese	3
1.1.3 Krankheitsprogression	4
1.1.4 Symptome	5
1.1.5 Akutes Respiratorisches Disstress Syndrom (ARDS).....	7
1.1.6 Scoring-Systeme	9
1.1.7 Risikofaktoren	13
1.1.8 Diagnostik.....	17
1.1.9 Therapie	18
1.1.10 Prognostische Marker.....	18
1.2 Thrombozyten	20
1.2.1 Thrombozyten und Infektionskrankheiten / Lungen-krankheiten	22
1.3 Mittleres Thrombozytenvolumen = Mean platelet volume (MPV)	23
1.3.1 MPV und pathologische Prozesse	23
2. Material und Methoden.....	26
2.1 Studienziel.....	26
2.2 PatientInnenkollektiv	26
2.3 Datenerhebung	27
2.4 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Häufigkeitsverteilungen	30
3.1.1 Gesamtkohorte	30
3.1.2 Gruppe mit Moderatem Verlauf.....	30
3.1.3 Gruppe mit Schwerem Verlauf.....	30

3.1.1	Risikofaktoren Schwerer Verlauf.....	32
3.2	Subgruppen.....	35
3.3	MPV- Mittleres Plättchenvolumen	37
3.3.1	MPV bei signifikanten Risikofaktoren.....	40
4.	Diskussion.....	42
	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen und Erklärungen

ACE2	Angiotensin Converting Enzyme2
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat- Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
ATS/ IDSA	American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America
BMI	Body-Mass-Index
CD4	Cluster of differentiation 4
CK	Creatinkinase
CLI	kritische Extremitätenischämie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	coronavirus disease-2019
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
FiO2	inspiratorische Sauerstofffraktion
fL	Femtoliter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard ratio
hs	high-sensitive
IL-6	Interleukin-6
ISARIC	International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktat- Dehydrogenase
MERS	Middle east respiratory syndrome
MPV	Mittleres Plättchenvolumen
NIV	Nicht-invasive Ventilation

PAF	<i>Plättchenaktivierender Faktor</i>
Pao2	<i>arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
pAVK	<i>Peripher arterielle Verschlusskrankheit</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PCT	<i>Procalcitonin</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>
PT	<i>Prothrombin time</i>
RA	<i>Rheumatoide Arthritis</i>
SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory distress syndrome coronavirus type 2</i>
SLE	<i>Systemischer Lupus Erythematoses</i>
SOFA-Score	<i>Sepsis-related organ failure assessment score</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Serinprotease 2</i>
TNF- α	<i>Tumornekrosefaktor-alpha</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
vWF	<i>von-Willebrand-Faktor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: mediane Zeiträume bis zum Eintreten verschiedener Endpunkte.....	5
Abbildung 2: Geschlechterverteilung Moderater Verlauf/ Schwerer Verlauf.....	31
Abbildung 3: Altersverteilung Moderater Verlauf/ Schwerer Verlauf.....	32
Abbildung 4: Risikofaktoren Schwerer Verlauf	33
Abbildung 5: MPV-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf; Vergleich zwischen Moderatem und Schwerem Verlauf	38
Abbildung 6: Boxplot MPV an Tag 1 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=93).....	39
Abbildung 7: Boxplot MPV an Tag 3 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=81).....	39
Abbildung 8: Boxplot MPV an Tag 5 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=59).....	39
Abbildung 9: Boxplot MPV an Tag 10 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=37).....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berlin-Definition ARDS	7
Tabelle 2: ISARIC 4C-Mortality-Score für COVID-19	10
Tabelle 3: Interpretation 4C- Mortality-Score.....	11
Tabelle 4: ATS/ IDSA-Kriterien, Minor-/ Major-Kriterien	12
Tabelle 5: Interpretation CURB-65-Score.....	13
Tabelle 6: Altersverteilungen.....	31
Tabelle 7: Risikofaktoren.....	33
Tabelle 8: Risikofaktorenanalyse der Gesamtkohorte	34
Tabelle 9: Risikofaktorenanalyse Tag 3	35
Tabelle 10: Risikofaktorenanalyse Tag 5	36
Tabelle 11: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 1, n=93)..	37
Tabelle 12: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 3, n=81)..	37
Tabelle 13: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 5, n=59)..	37
Tabelle 14: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 10, n=37)	37
Tabelle 15: MPV von PatientInnen mit und ohne vorliegenden Risikofaktor, der zuvor eine Signifikanz zeigte (Tag 1,3 und 5).....	41

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Jahr 2019 wurde erstmals das Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) entdeckt, das eine „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) Infektion auslöst. Die Infektion verursacht bei den PatientInnen milde bis schwere Verläufe, wobei letztere zu einem Akuten Respiratorischen Disstress Syndrom (ARDS) führen können und eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machen und zum Tod führen können. Es liegen bereits Laborparameter vor, die als prognostische Marker dienen könnten, um einen schweren Verlauf der Erkrankung zu erkennen.

In dieser Arbeit wird geprüft, ob das Mittlere Plättchenvolumen (MPV) als ein solcher Marker dienen kann. Es hat sich bereits bei anderen Erkrankungen und im Speziellen bei Infektionen gezeigt, dass mithilfe des MPV das Risiko eines schweren Verlaufs abgeschätzt werden kann. Zudem gab es in bereits veröffentlichten Publikationen Hinweise, dass das MPV als ein prognostischer Marker bei COVID-19 verwendet werden kann.

Methoden: In der Studie wurden 93 PatientInnen inkludiert, die aufgrund einer COVID-19-Infektion stationär behandelt wurden. Das Kollektiv wurde in die Gruppen moderater Verlauf (n=55), der normalstationär behandelt wurde, sowie schwerer Verlauf (n=38), der mit der Notwendigkeit einer Intensivtherapie oder Tod definiert ist, unterteilt. Es wurden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Infektionskrankheit erhoben. Die MPV-Werte wurden an den Tagen 1, 3, 5 und 10 nach Aufnahme ins Krankenhaus ermittelt.

Ergebnisse: An Tag 1 zeigte sich bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf ein mittleres MPV von 10,59 Femtolitern (fL), welches signifikant höher war ($p=0,02$) als das MPV bei PatientInnen mit einem moderaten Verlauf (10,17 fL). Im Verlauf glichen sich die Mittelwerte an, wobei an Tag 10 das MPV in der Gruppe mit moderatem Verlauf nicht-signifikant höher war.

Diabetes mellitus (DM), Koronare Herzkrankheit (KHK) und das männliche Geschlecht lagen signifikant häufiger beim schweren Verlauf vor. Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus hat sich unabhängig von der Schwere des Verlaufs gezeigt, dass das MPV signifikant höher war. Durch vorzeitiges Ausscheiden einiger PatientInnen durch Entlassung/ Tod verkleinerte sich das Kollektiv im Verlauf.

Diskussion: In dieser Studie konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass ein erhöhtes MPV am Tag der stationären Aufnahme mit einem schweren Verlauf der COVID-19-Infektion einhergeht.

In weiteren Arbeiten könnte untersucht werden, ob sich ein Grenzwert definieren lässt, ab dem ein schwerer Verlauf wahrscheinlich ist.

In anderen Studien, die das MPV untersuchen, sollte berücksichtigt werden, dass PatientInnen mit einem Diabetes mellitus sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien ein signifikant höheres MPV haben.

Abstract

Background: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), which causes a „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) infection, was first discovered in 2019. The infection causes mild to severe courses in patients, the latter can lead to ARDS and necessitate intensive medical treatment which may lead to death. So far, especially for the European collective, there is little data on laboratory parameters that could serve as prognostic markers to identify a severe course of the disease.

In this study, it is tested whether the mean platelet volume (MPV) can serve as such a marker. It has already been shown in other diseases and especially in infections that the risk of a severe course can be estimated by the MPV.

Methods: The study included 93 patients who were hospitalized due to a COVID-19 infection. The collective was divided into the groups moderate course (n=55), treated normally inpatient, and severe course (n=38), defined as requiring intensive care or as a patient's death. Risk factors for a severe course of the infectious disease were assessed. MPV values were determined on days 1, 3, 5 and 10 after admission to the hospital.

Results: On day 1, patients with a severe course had a mean MPV of 10.59 fL, which was significantly higher ($p=0.02$) than the MPV of patients with a moderate course (10.17 fL). The mean values converged over the course, with the MPV on day 10 being non-significantly higher in the group with a moderate course.

Diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD) and the male gender were significantly more common in severe cases. In patients with diabetes mellitus, it has been shown that the MPV was significantly higher, regardless of the severity of the course.

The collective shrinks over time since some patients left the study earlier due to discharge or death.

Discussion: In this study, indications were found that an increased MPV on the day of inpatient hospital admission is associated with a severe course of the COVID-19 infection.

Further work could investigate whether a threshold can be established above which a severe course is likely. Since the MPV is significantly higher in diabetes mellitus, this risk factor should be considered in further studies.

1. Einleitung

Im Jahr 2019 wurde erstmals in Wuhan, China, das neuartige Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) entdeckt. Seine Verbreitung führte rasch zu einer globalen Pandemie, welche noch heute in weiten Teilen der Welt nicht unter Kontrolle gebracht wurde. Im Februar 2020 bezeichnete die World Health Organization (WHO) die durch das Virus ausgelöste Infektionskrankheit als coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diese kann asymptomatisch verlaufen oder sich mit milden Verläufen präsentieren. Bei einem Teil der PatientInnen tritt ein schwerer Krankheitsverlauf auf, der eine intensivmedizinische Therapie notwendig macht und über ein Acute respiratory distress syndrome (ARDS) zum Tod führen kann (1).

Es besteht noch immer Bedarf an Methoden, solche PatientInnen frühzeitig zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf haben. Bisher werden PatientInnen mit bestätigter Infektion vor allem anhand ihrer Symptome und Komorbiditäten triagiert. Allerdings wurden auch Studien veröffentlicht, welche prognostische Laborparameter identifizierten, die frühzeitig Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf geben können sowie prognostische Scoring-Systeme für einen schweren Verlauf und die Mortalität. Auch bei den Scores werden weitere Laborwerte verlangt, die bei der Prognoseeinschätzung unterstützend helfen können. Da solche Biomarker oft mit Komorbiditäten korrelieren, ist das Interesse an weiteren Parametern groß. Außerdem können diese Biomarker oft nicht bereits am Tag der stationären Aufnahme als prognostischer Marker verwendet werden, da sie erst im Verlauf der Erkrankung signifikante Veränderungen zeigen.

Das Mittlere Plättchenvolumen (MPV) zeigte bereits bei anderen Erkrankungen Auffälligkeiten. Bei PatientInnen, die wegen eines schweren Verlaufs einer Pneumonie oder anderer Erkrankungen auf Intensivstation behandelt wurden, lagen am Tag der Aufnahme höhere MPV-Werte vor als bei VergleichspatientInnen (2,3). Erhöhte MPV-Werte zeigten sich auch bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischem Nierenversagen und bei kardiovaskulären Erkrankungen (4,5).

Niedrige MPV-Werte können mit einem erhöhten Risiko einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) bei pAVK einhergehen (6). Bei malignen Erkrankungen wie Pankreaskarzinom und Blasenkarzinomen waren niedrige MPV-Werte mit einer schlechten Prognose assoziiert (7,8).

In dieser Diplomarbeit soll geprüft werden, ob das MPV als prognostischer Marker dienen kann, um PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Infektion frühzeitig zu identifizieren.

Diese Fragestellung ist insofern von Interesse, dass die PatientInnen, denen ein schwerer Verlauf droht, frühzeitig mit einer intensivierten Therapie oder Medikamenten, die nur in der Frühphase der Infektion indiziert sind, behandelt werden können.

Das MPV könnte zudem bei einer möglichen Triage unterstützend helfen, um PatientInnen nach der Schwere ihres Krankheitsverlaufs zu triagieren.

Bei einer Knappheit an Intensivplätzen könnte der beleuchtete Laborparameter KlinikerInnen helfen, eine Prognose über die Auslastung ihrer Stationen zu erstellen.

Es ist auch denkbar, dass der Laborparameter in Scores zur Abschätzung des Risikos eines schweren Verlaufes aufgenommen wird.

1.1 COVID-19

1.1.1 Epidemiologie

Im aktuellen Report der World Health Organization (Stand 28.02.2023) wird über weltweit ca. 757 Millionen bestätigte COVID-19-Fälle und 273 Millionen Fälle in Europa berichtet. Weltweit sind 6,8 Millionen Menschen an der viralen Infektion verstorben (9). Nach aktuellem Stand ist davon auszugehen, dass SARS-CoV-2 endemisch wird und die zurzeit vorliegenden Impfstoffe keinen 100-prozentigen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen bieten. Daher werden auch in Zukunft Laborparameter nötig sein, um schwere Verläufe der Viruserkrankung frühzeitig zu erkennen, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Impfquote nicht annähernd bei 100% liegt (10).

Die COVID-19-Infektion betrifft Männer und Frauen in etwa gleich häufig, allerdings treten schwere Verläufe beim männlichen Geschlecht häufiger auf. Die Sterblichkeit bei Männern liegt auch deutlich über der von Frauen. Ältere Personen erkranken schwerer als jüngere (11).

1.1.2 Pathogenese

Das Coronavirus-2 ist ein positives Einzelstrang-RNA-Virus. Es gehört zur Gruppe der Nidovirales und speziell zum Beta-Coronavirus-Genus, welches neben Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) und Middle East Respiratory Syndrome (MERS) zu den humanpathogenen Viren zählt. Bei COVID-19 handelt es sich um eine virale Infektionskrankheit, welche primär die Lungen betrifft und eine akute Lungenschädigung verursachen kann. Dabei spricht man von einem Akuten Respiratorischen Distress Syndrom (ARDS), welches zu einem respiratorischen Versagen führen kann (12).

Die Pathogenese der neuartigen Infektion ist komplex und bis heute nicht ausreichend verstanden. In der Frühphase der Infektionskrankheit bindet sich das Coronavirus mit seinem Spike-Protein an den ACE2-Rezeptor (Angiotensin-converting-enzyme-2). Dieser kommt vor allem in der Lunge auf den Pneumozyten Typ-2 vor, aber auch im Nasal- und Bronchialepithel. Im Herzen, Endothel, den Nieren und im Gastrointestinaltrakt werden die ACE2-Rezeptoren ebenfalls von verschiedenen Zellen exprimiert. Hier liegt vermutlich der Grund für die Multiorganbeteiligung (13,14). Mithilfe der transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS2), welche in den Wirtszellen sitzt, wird ACE2 gespalten und dadurch das SARS-CoV-2 S-Protein aktiviert. Das Virus kann in die Zellen aufgenommen werden. Es repliziert sich und das Immunsystem des Wirts wird aktiviert. Monozyten gelangen in den Alveolarraum und sezernieren proinflammatorische Zytokine. Durch diese wird Interferon freigesetzt, welches vom Zytokin TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) abhängig ist, und es kommt zur Apoptose der Pneumozyten. Zusätzlich setzen rekrutierte Makrophagen weitere Zytokine und Chemokine frei, die die Kapillarpermeabilität weiter erhöhen. Durch die kontinuierliche Rekrutierung von Neutrophilen in den Interstitiell- und Alveolarraum kommt es zum permanenten Schaden der Pneumozyten und Endothelzellen mit der Folge einer gestörten Alveolar-Kapillar-Barriere. Dadurch können Blutproteine in den Alveolar- bzw. interstitiellen Raum übertreten und dort Ödeme verursachen (15). Diese zeigen zusammen mit hyalinen Membranformationen in der Computertomografie die typischen Milchglasinfiltrate. Dabei spricht man histopathologisch vom diffusen Alveolarschaden und einem frühen Stadium des ARDS (16).

Durch den Untergang der Pneumozyten Typ-2, die das Surfactant produzieren, kommt es zu einem Kollaps der Alveole. Die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge ist reduziert

und es werden weniger Lungenabschnitte belüftet, wodurch sich die Sauerstoffsättigung reduziert. Zusätzlich ist die Sauerstoff-Diffusionskapazität stark eingeschränkt und es entwickelt sich eine Hypoxämie. Bei höhergradigem ARDS kann der Gasaustausch unmöglich werden, sodass PatientInnen dann auf mechanische Ventilation bzw. ECMO (Extracorporale Membranoxygenierung) angewiesen sind (15,17).

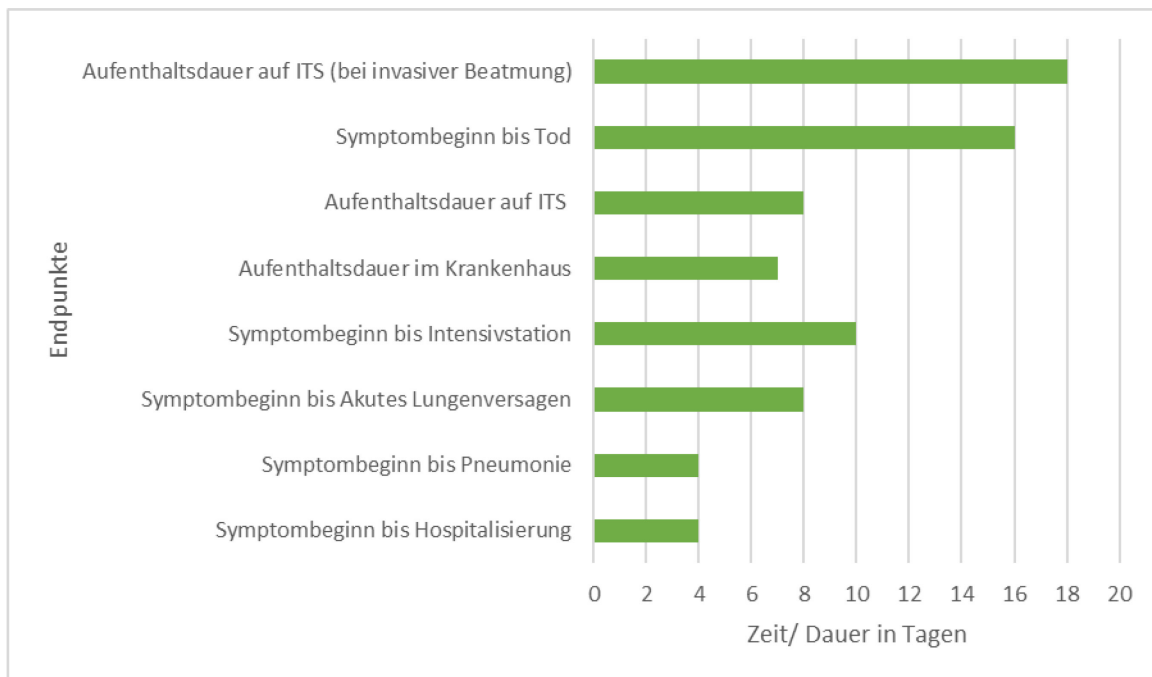
Zusammenfassend kann man bei der Entwicklung einer ausgeprägten COVID-19-Infektion drei Phasen unterscheiden: zu Beginn können typische Symptome wie Fieber, Husten, Dyspnoe und Abgeschlagenheit auftreten. In der zweiten Phase bilden sich innerhalb kurzer Zeit bilaterale Infiltrate im Rahmen einer Pneumonie und die PatientInnen werden hypoxämisch. Darauf kann in der dritten Phase ein respiratorisches Versagen mit Todesfolge folgen (13).

1.1.3 Krankheitsprogression

Der Anteil an PatientInnen, welche asymptomatisch sind oder nur milde Symptome aufweisen und solchen, die einen schweren Verlauf mit der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung haben, variiert über die Zeit und innerhalb verschiedener Kohorten. Zu Beginn der Pandemie hatten PatientInnen mit milden oder keinen Symptomen einen Anteil von ca. 80% und stationär behandelte PatientInnen einen Anteil von 20%. Von diesen hatten 5% einen schweren Verlauf, der eine Intensivtherapie notwendig machte (13).

Die Intervalle, bis ein bestimmtes Ereignis eintritt, variieren stark, je nach geografischer Region und Kohorte. Das Robert-Koch-Institut hat eine Übersicht über die medianen Zeiträume bis zum Eintritt verschiedener Endpunkte erstellt (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: mediane Zeiträume bis zum Eintreten verschiedener Endpunkte



Adaptiert nach RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 (18).

In einer englischen Studie mit ca. 20.000 PatientInnen hat sich für die Dauer vom Symptombeginn bis zur Hospitalisierung ein Zeitabstand von 4 Tagen (IQR: 1-8) ergeben (19). Dieses Intervall zeigte sich auch in anderen Studien (17).

Bis sich eine Pneumonie entwickelt, dauert es zwischen 2 und 7 Tagen. Das ARDS tritt nach etwa 8 (6-12) Tagen auf. Die Berlin-Definition des ARDS nennt als Kriterium für das Auftreten des ARDS ein Zeitintervall von 7 Tagen nach Einsetzen der Atembeschwerden (20).

Eine große Studie der ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) hat in ihrem Kollektiv für den Zeitraum von der Hospitalisierung bis zur Aufnahme auf die Intensivstation einen Tag (IQR: 1-3) angegeben. Diese PatientInnen wurden im Schnitt 8 Tage intensivmedizinisch betreut. Bis zum Eintreten des Todes sind nach Symptombeginn im Schnitt 16 Tage vergangen (21).

1.1.4 Symptome

Die klinischen Symptome bei COVID-19 können stark variieren. Vor allem zu Beginn der Infektion, in den ersten 3-5 Tagen nach Ansteckung, sind die PatientInnen asymptomatisch (17).

In einer großen chinesischen Studie mit 45.000 PatientInnen hatten 81% milde Symptome, 14% schwere und 5% kritische Symptome, die als Respiratorisches Versagen, septischer Schock und Multiorganversagen definiert werden (22).

Zu den Symptomen, welche am häufigsten bei COVID-19 auftreten, zählen Fieber, Husten, Fatigue und Abgeschlagenheit sowie Dyspnoe (23,24)

Isolierte Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, abdominale Schmerzen und Durchfälle können auftreten (23,25).

Es wird auch von olfaktorischen und gustatorischen Beeinträchtigungen berichtet. Diese können bei einem Teil der PatientInnen isoliert auftreten (17).

1.1.4.1 Symptome bei Schwerem Verlauf

Es zeigte sich, dass 5% der mit COVID-19 infizierten PatientInnen und 20% der stationär behandelten intensivpflichtige Symptome entwickeln (17).

Respiratorische Symptome, wie Kurzatmigkeit und Brustschmerz, sowie gastrointestinale Symptome in Form von Übelkeit, Erbrechen und abdominellen Schmerzen waren bei einer Kohorte mit 281.461 PatientInnen mit einem schweren klinischen Verlauf assoziiert (26).

Dyspnoe und gastrointestinale Symptome sind prädiktiv für die Aufnahme auf Intensivstation und einen schweren Verlauf (27,28).

Es kann sich eine respiratorische Insuffizienz im Rahmen einer schweren viralen Pneumonie entwickeln, die sich mit Dyspnoe, Fieber und Husten präsentiert. Bei einem Teil der intensivpflichtigen PatientInnen kann ein Multiorganversagen auftreten (14).

Pneumonie und Endorganversagen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (26). Bei einem Großteil der PatientInnen mit einem schweren Verlauf treten Sepsis und septischer Schock auf. Dazu zeigt sich oft ein Herzversagen und eine akute Nierenschädigung sowie sekundäre Infektionen (29). Eine Ko-Infektion mit einer pulmonalen Aspergillose verschlechtert den Verlauf und ist für eine erhöhte Mortalität verantwortlich (30).

Bei COVID-19 wird auch über das Auftreten von kardiovaskulären Schädigungen berichtet, die eine schlechte Prognose aufweisen. Dazu zählen der akute Myokardinfarkt, Myokarditis, Arrhythmien und venöse Thromboembolien. Diese sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (31).

1.1.5 Akutes Respiratorisches Disstress Syndrom (ARDS)

Es hat sich gezeigt, dass durch COVID-19 ein akut respiratorisches Disstress-Syndrom (ARDS) verursacht werden kann und dieses maßgeblich für einen schweren Verlauf verantwortlich ist (32).

1.1.5.1 Berlin- Definition

Die European Society of Intensive Care Medicine hat im Jahr 2012 die Berlin-Definition herausgegeben. Es werden notwendige klinische Kriterien des akuten Lungenversagens (ARDS) und der Schweregrad, welcher auf dem Oxygenierungsindex nach Horowitz basiert, definiert (siehe Tabelle 1) (33).

Tabelle 1: Berlin-Definition ARDS

ARDS-Kategorie	
<u>Schweregrad</u>	<u>Oxygenierung</u>
Mild	200 mmHg < PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 300 mmHg* mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderat	100 mmHg < PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 200 mmHg mit PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Schwer	PaO ₂ /Fio ₂ ≤ 100 mmHg mit PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
<u>Klinische Kriterien</u>	
Zeitliches Auftreten	Respiratorische Symptome, die innerhalb einer Woche nach bekanntem klinischem Ereignis neu auftreten oder sich verschlechtern
Bildgebung (Röntgen oder CT Thorax)	Bilaterale Trübungen, die nicht vollständig durch Pleuraergüsse, Lobär-/Lungenkollaps oder Rundherde erklärt werden können
Herkunft des Ödems	Respiratorisches Versagen, das nicht vollständig durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärt werden kann

*Pao₂ (arterieller Sauerstoffpartialdruck) in mmHg; Fio₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) in Dezimalbruch (z.B. 0,5); Fio₂ = Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs; PaO₂ = Partialdruck des arteriellen O₂s; CPAP = Continuous Positive Airway Pressure; PEEP = Positive End-Expiratory Pressure

Adaptiert nach Ferguson et al. (33)

1.1.5.2 Pathogenese

Bei dem ARDS werden 3 Stadien unterschieden:

I: Exsudative/ inflammatorische Phase: gesteigerte Kapillarpermeabilität und interstitielles Lungenödem (=Niederdruck-Lungenödem)

II: Untergang von Pneumozyten vom Typ II → dadurch verminderte Bildung des Surfactant factors (=oberflächenaktiver Stoff) → Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen (Alveoläres Lungenödem), Bildung hyaliner Membranen, Mikroatektasen führen zur Abnahme der funktionellen Residualkapazität und Vergrößerung des funktionellen Totraums, Perfusion nicht ventilierter Abschnitte führt zu intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts → Hypoxie

III: Proliferative Phase: Ausbildung einer Lungenfibrose und Endothelproliferation der Alveolarkapillaren → Perfusions- und Diffusionsverschlechterung; Irreversibles Stadium mit Circulus vitiosus (34).

Die drei Phasen laufen nicht streng hintereinander ab, vielmehr liegt ein inhomogenes Schädigungsmuster vor, sodass verschiedene Lungenareale zum selben Zeitpunkt unterschiedlich stark betroffen sind. Es liegen belüftete Areale neben ödematösen und konsolidierten (15,35).

1.1.5.3 Klinische Stadien

I: Hypoxämie + Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose

II: Zunehmende Atemnot, beginnende Röntgenveränderungen der Lunge (beidseitige fleckige, streifige Verdichtungen)

III: Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz (Hypoxämie und Hyperkapnie), respiratorische Azidose, zunehmende Röntgenveränderungen der Lunge (beidseitige Verschattungen) (34)

1.1.6 Scoring-Systeme

Es gibt bereits einige Scores, um PatientInnen, die einen schweren Verlauf erleiden, frühzeitig zu erkennen. Es hat sich allerdings noch kein Score gezeigt, der auf alle Populationen angewendet werden kann. Es werden verschiedene Komorbiditäten in den jeweiligen Scoring-Systemen berücksichtigt. Hinzu kommt, dass einige Scores mit Laborwerten arbeiten, die nicht routinemäßig in der Notaufnahme bestimmt werden. In den Studien wird gefordert, dass weitere Laborwerte, die in der Notaufnahme bestimmt werden, untersucht werden sollten, um die Scoring-Systeme zu verbessern. Die S3-Leitlinie der ambulant erworbenen Pneumonie benennt den 4C-Mortalitäts-Score, der im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie von Knight et. al entwickelt wurde, als bestes Tool der multidimensionalen Risikostratifizierung (36,37). Der ISARIC 4C Mortality-Score für COVID-19 verwendet 8 Variablen, die alle zum Zeitpunkt der Aufnahme der PatientInnen in der Notaufnahme erhoben und zur Risikostratifizierung herangezogen werden können (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: ISARIC 4C-Mortality-Score für COVID-19

Variable	4C Mortalität- Score
Alter (Jahre)	
<50	-
50-59	+2
60-69	+4
70-79	+6
>80	+7
Geschlecht	
Weiblich	-
Männlich	+1
Komorbiditäten*	
0	-
1	+1
>2	+2
Atemfrequenz/ min	
<20	-
20-29	+1
>30	+2
SpO2 (%)	
>92	-
<92	+2
GCS	
15	-
<15	+2
Harnstoff (mmol/L)	
<7	-
7-14	+1
>14	+3
CRP (mg/L)	
<50	-
50-99	+1
>100	+2

*Chronische Herzerkrankungen, Chronische Lungenerkrankungen, Chronische Nierenerkrankungen (GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) <30 ml/min), Schwere Lebererkrankungen, Demenz, Chronische Neurologische Erkrankungen, Diabetes Mellitus, HIV (Human Immunodeficiency Virus) / AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Malignität und Adipositas

Adaptiert nach Knight et al. (37)

Tabelle 3: Interpretation 4C- Mortality-Score

Score	Mortalität (%)	Risiko
>15	62	Sehr hohes Risiko Aggressive Therapie+ Intensivstation
9-14	31,4	hohes Risiko
4-8	9,9	Intermediäres Risiko Normalstation
≤3	1	Niedriges Risiko ambulant

Adaptiert nach Knight et al. (37)

1.1.6.1 ATS/ IDSA-Kriterien

Die ATS/ IDSA-Kriterien (American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America) können in der Notaufnahme und im Verlauf dazu dienen, PatientInnen mit COVID-19-Infektion zu selektieren, welche ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufs haben und einer engmaschig überwachten Behandlung bzw. intensivpflichtigen Therapie bedürfen. Unterstützt werden diese Kriterien durch das individuelle Risiko aufgrund von Begleiterkrankungen bzw. Vorerkrankungen und anderen Risikofaktoren (siehe Tabelle 4) (36).

Tabelle 4: ATS/ IDSA-Kriterien, Minor-/ Major-Kriterien

<p>Major-Kriterien Ein Major-Kriterium ist ausreichend für die Indikation ITS</p>	<p>1. Notwendigkeit der Intubation und maschineller Beatmung 2. Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren (Septischer Schock)</p>
<p>Minor-Kriterien Ein hohes Risiko der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie besteht, wenn >2 von 9 Minor-Kriterien vorliegen</p>	<p>1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz (PaO₂ ≤55mmHg bzw. ≤7 kPa bei Raumluft) 2. Atemfrequenz ≥30/Minute 3. Multilobuläre Infiltrate in der Röntgen-Thorax- Untersuchung 4. Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung 5. Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie 6. Akutes Nierenversagen 7. Leukopenie (Leukozyten < 4000/mm³) 8. Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000 Zellen/ mm³) 9. Hypothermie (<36°C)</p>

Adaptiert nach Ewig et al. (36)

1.1.6.2 CRB-65 Score

Der CRB-65-Score kann bei PatientInnen mit ambulant erworbener Pneumonie im Rahmen einer COVID-19-Infektion eingesetzt werden. Das individuelle Risiko der Notwendigkeit von Intensiv-Respiratorischer-Unterstützung bzw. Vasopressor-Unterstützung und das Risiko an der Erkrankung zu versterben, kann eingeschätzt werden (siehe Tabelle 5).

Der Score verwendet folgende Parameter:

C: Confusion; Pneumonie-bedingte Verwirrtheit

R: Respiratory rate; Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$

B: Blutdruck; diastolisch $\leq 60\text{mmHg}$ oder systolisch $< 90\text{mmHg}$

65: Alter ≥ 65 Jahre

Der erweiterte CURB-65-Score bezieht Harnstoff (Urea) $> 7 \text{ mmol/l}$ mit ein (36).

Tabelle 5: Interpretation CURB-65-Score

Interpretation		
Score	Behandlung	Mortalität
0	Ambulant	Keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate
1-2	Stationär	5%
3-4	Intensivtherapie	$>20\%$

Adaptiert nach Ewig et al. (36)

1.1.7 Risikofaktoren

Es wurden verschiedenste Risikofaktoren identifiziert, die das Risiko erhöhen, einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion zu erleiden.

Es muss bedacht werden, dass sich viele der genannten Risikofaktoren gegenseitig bedingen bzw. die gleichen Ursachen haben. Daher ist es schwierig herauszufinden, welche Risikofaktoren als unabhängige Risikofaktoren für die Aufnahme auf Intensivstation bzw. Tod verwendet werden können.

Beim Vorliegen von mehr als einer chronischen Erkrankung oder mehr als einem Risikofaktor erhöht sich das Risiko, einen schweren Verlauf zu erleiden, signifikant (38).

Alter und Geschlecht

Das männliche Geschlecht und hohes Alter steigern das Risiko für einen schweren Verlauf bei PatientInnen mit COVID-19-Infektion. Ältere Männer bedürfen demnach häufiger einer stationären Behandlung auf Intensivstation und ihr Risiko zu sterben ist höher als bei gleichaltrigen Frauen (11).

Weltweit sind ca. 60% der Verstorbenen männlich. In einer Kohortenstudie in England mit 17 Millionen PatientInnen hat sich für den Tod beim männlichen Geschlecht eine HR (Hazard Ratio) von 1.59 (95% KI 1,53-1,65) gezeigt (39).

Ein hohes Alter der PatientInnen ist verbunden mit einer erhöhten Prävalenz für andere Risikofaktoren wie Diabetes, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie und Übergewicht (40).

Nikotinkonsum

Ob Nikotinkonsum einen Risikofaktor eines schweren Verlaufes darstellt, wird kontrovers diskutiert. Es wird berichtet, dass Raucher eine höhere Mortalität haben als Nicht-Raucher (31). Die gleiche Studie hat aber auch festgestellt, dass Raucher kein erhöhtes Risiko für die Behandlung auf Intensivstation haben.

Eine andere Studie schätzt das Risiko eines schweren Verlaufs bei Rauchern im jungen Erwachsenenalter für erhöht ein (42).

Adipositas

Die Adipositas wird in fast allen Studien als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf identifiziert, wobei man diese mit einem BMI (Body-mass-Index) von $>30\text{kg/m}^2$ definiert. PatientInnen mit einer Adipositas haben ein erhöhtes Risiko bei COVID-19-Infektion auf Intensivstation behandelt werden zu müssen und zu versterben (43).

Hypertonie

Die Prävalenz der Hypertonie bei PatientInnen mit COVID-19 variiert bei Tadic et al. zwischen 10 und 34%. Da Hypertonie aber mit anderen Risikofaktoren wie Alter, männlichem Geschlecht und Nikotinkonsum assoziiert ist, ist es schwierig, Bluthochdruck als unabhängigen Faktor eines schlechten Outcomes zu identifizieren (40).

Es hat sich in einer Studie gezeigt, dass eine bekannte Hypertonie mit einer schweren COVID-19-Infektion mit ARDS und der Notwendigkeit der Behandlung auf Intensivstation sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Es wird vermutet, dass das Renin-Angiotensin-System bzw. antihypertensive Medikamente, die dieses beeinflussen, eine Rolle spielen. Durch Angiotensin-Rezeptor-Blocker und ACE-

Hemmer wird das Enzym ACE2 hochreguliert. Über dieses kann SARS-CoV-2 leichter in die Pneumozyten eindringen (44).

Diabetes

Sowohl Diabetes mellitus Typ 2 als auch Typ 1 stellen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf dar. Es wird davon ausgegangen, dass das Risiko erhöht ist, weil Diabetes mellitus mit anderen Risikofaktoren gehäuft gemeinsam auftritt, wie z.B. hohes Alter, arterielle Hypertonie oder Adipositas. Das proinflammatorische und prokoagulatorische Milieu, welches bei DM vorliegt, scheint ebenso ursächlich für ein erhöhtes Risiko zu sein (45).

Herzinsuffizienz

PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz erkranken schwerer an COVID-19. Sie haben ein erhöhtes Risiko durch die Infektion ein akutes Herzversagen zu entwickeln, wodurch eine erhöhte Mortalität bedingt ist (46).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Auch die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf dar. In einer Analyse mit einer großen TeilnehmerInnenzahl zeigt sich der Zusammenhang zwischen KHK und einem erhöhten Risiko für die betroffenen PatientInnen in Bezug auf Mortalität, der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung und eines schweren Krankheitsverlaufes. Auch hier ließ sich der Zusammenhang erkennen, dass sich Risikofaktoren gegenseitig bedingen und verstärken können. Das gemeinsame Vorliegen von KHK und Hypertonie hatte bei COVID-19 erkrankten PatientInnen eine schlechtere Prognose (47).

Ein möglicher Grund, warum eine vorliegende KHK mit einem schweren Verlauf assoziiert ist, kann an der Infiltration des myokardialen Gewebes durch SARS-CoV-2 liegen. Durch die hohe Expression von ACE2 in Perizyten des Herzens kann das Virus in die Zellen eindringen und dort das Kapillarendothel und die Mikrozirkulation beeinträchtigen. Dadurch verschlechtert sich die ohnehin schlechte O₂-Versorgung und die PatientInnen neigen zu einem schweren Verlauf (48).

Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) tritt gehäuft bei anderen bekannten Risikofaktoren für COVID-19 auf wie z.B. Nikotinkonsum, arterieller Hypertonie, KHK und Adipositas und kann als Indikator für die systemische Atherosklerose gesehen werden. PatientInnen mit bekannter pAVK haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und koronare Mortalität, wobei das Mortalitätsrisiko bei an COVID-19 erkrankten PatientInnen bis zu 40% beträgt (49).

Chronische Lungenerkrankung

Vor allem die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf mit intensivmedizinischer Behandlung in Verbindung gebracht. Aber auch Lungenkrebs und fortgeschrittene interstitielle Erkrankungen wie Lungenfibrose haben sich als Risikofaktoren herausgestellt. Allerdings soll auch hier erwähnt werden, dass oft nicht die Lungenerkrankung allein, sondern die Kombination mit den anderen bekannten Risikofaktoren für ein erhöhtes Risiko verantwortlich ist (38,50).

In verschiedensten Studien wurde gezeigt, dass Asthma Bronchiale wohl eine Ausnahme darstellt und keinen Risikofaktor für einen schweren Verlauf darstellt (51).

Chronische Nierenerkrankung

Die European Renal Association hat die chronische Nierenerkrankung (niedrige GFR/ anderer Nierenschaden) als Risikofaktor für einen schweren Verlauf identifiziert. Es sind vor allem jene PatientInnen betroffen, die dialysepflichtig sind (52).

Zerebrovaskuläre Erkrankung

Zu den zerebrovaskulären Erkrankungen, die als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf genannt werden, zählen Erkrankungen wie Schlaganfall, Blutungen und sonstige Erkrankungen der Blutgefäße des Gehirns. Aggarwal et al. haben für PatientInnen mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen ein 2,5-fach höheres Risiko für einen schweren Verlauf aufgezeigt (53).

Tumor

Lymphopenie, Immundefizienz und eine ausgeprägte Neutropenie, welche bei TumorpatientInnen vorliegen können, erhöhen das Risiko für virale Erkrankungen im Respirationstrakt. Daher erleiden PatientInnen mit Tumorerkrankungen eher einen schwereren Verlauf als VergleichsprobendInnen ohne maligne Erkrankungen (54).

1.1.8 Diagnostik

Für den Nachweis einer COVID-19-Infektion wird mittels PCR-Test (Polymerase chain reaction) die virale RNA im Sputum, nasal oder über Bronchiallavage nachgewiesen. Da dieser Nachweis falsch negative Ergebnisse liefern kann, sollten bei vorliegendem Verdacht zusätzlich die klinische Präsentation, Laborparameter und bildgebende Diagnostika hinzugezogen werden (17).

Die Diagnose COVID-19-Infektion ergibt sich somit in einigen Fällen nur aus dem Zusammenfügen aller Befunde.

Die Laborparameter, die auf eine vorliegende COVID-19-Infektion hinweisen bzw. einen schweren Verlauf nahelegen, sind im Kapitel Prognostische Biomarker zu finden. Allerdings sind diese Werte nicht sehr spezifisch und können auch bei anderen Formen der Pneumonie auftreten.

Mithilfe des Röntgen-Thorax und besonders der Computertomografie kann man das Ausmaß der Lungenbeteiligung erkennen und somit den Schweregrad der Infektion abschätzen. Diese sollte allerdings nur durchgeführt werden, wenn eine klinische Konsequenz (z.B. Lungenembolie) entsteht. In der CT (Computertomografie)-Diagnostik lassen sich zu Beginn periphere unilaterale oder bilaterale Lungeninfiltrate, sogenannte Milchglasinfiltrate, finden. Die Anzahl und Schwere der Läsionen nimmt im Verlauf zu und hat ihre maximale Ausprägung an Tag 10 erreicht (16). Im Verlauf breiten sich die Milchglasinfiltrate diffus in beiden Lungen aus, ehe sich die Konsolidierungen nach etwa zwei Wochen zurückbilden. Zusätzlich kann es zur Verdickung intra- und interlobulärer Septen kommen (16,55).

1.1.9 Therapie

Vor allem zu Beginn der Pandemie gab es keine Evidenz zur spezifischen Therapie der COVID-19-Erkrankung.

Im Folgenden wird auf die aktuelle (03-2022) S3-Leitlinie „Zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19-Infektion“ eingegangen. Zur Therapie der COVID-19-Infektion werden Sauerstofftherapie, Gabe von Kortikosteroiden, antiinfektive Therapie und Antikoagulation bzw. Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Schweregrad und Infektionsverlauf empfohlen. Die Sauerstoffgabe erfolgt auf Normalstation über Maske oder Nasenbrille und auf Intensivstation über NIV (Nicht-invasive Ventilation) oder Intubation und bei Eskalation über eine venovenöse ECMO (Extracorporale Membranoxygenierung). Zusätzlich kann über geeignete Lagerung das Ventilations-Perfusions-Missverhältnis positiv beeinflusst werden. Die Gabe von systemischen Kortikosteroiden wird in der Frühphase der Infektion kritisch gesehen. Es wird empfohlen, dass PatientInnen die schwerer erkrankt sind und Sauerstofftherapie benötigen, Dexamethason bekommen sollten. Monoklonale Antikörper und verschiedene Virostatika wie Remdesivir, Nirmatrelvir/ Ritonavir oder Molnupiravir, die jeweils mit Sotrovimab kombiniert werden können, können in der Frühphase der COVID-19-Infektion bei besonders gefährdeten PatientInnen zum Einsatz kommen. Bei alten und/oder vorerkrankten PatientInnen mit einem hohen Risiko eines schweren Verlaufs, sollte eine Thromboembolieprophylaxe mit Niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux gegeben werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen (56).

1.1.10 Prognostische Marker

In den beschriebenen Scoring-Systemen haben sich bereits Laborwerte etabliert, die zur Einschätzung der Prognose der Erkrankung hilfreich sein können.

Zur unterstützenden Prognoseabschätzung des Verlaufs einer COVID-19-Infektion wurden weitere Biomarker identifiziert, die mit einem schweren Verlauf assoziiert sind. Es sollen PatientInnen erkannt werden, bei denen ein ARDS oder Multiorganversagen eintreten können oder das Sterblichkeitsrisiko erhöht ist.

Dabei muss bedacht werden, dass die Vortestwahrscheinlichkeit entscheidend ist. Je weniger wahrscheinlich die Diagnose einer Erkrankung ist, desto geringere Aussagekraft hat die zusätzliche Bestimmung von Biomarkern (57).

Zu Beginn der Erkrankung sind bei kritisch kranken PatientInnen inflammatorische Biomarker wie CRP (C-reaktive Protein) und PCT (Procalcitonin), LDH (Laktatdehydrogenase) und IL-6 (Interleukin-6) und Ferritin signifikant erhöht (12,58). Bei Aufnahme erhöhte Laborwerte wie die Leberenzyme ALT (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase), Nierenparameter wie Harnstoff und Kreatinin und Gerinnungsparameter können auf die Entwicklung eines schweren Verlaufs hinweisen (58-60).

Eine erhöhte Anzahl Leukozyten (Leukozytose), besonders der neutrophilen Granulozyten und eine niedrige Lymphozytenzahl (Lymphozytopenie), zeigen sich im Blutbild bei schwer erkrankten PatientInnen und sind mit einem schweren Verlauf assoziiert (55,60).

Der bei Aufnahme erhöhte kardiale Biomarker hs-(high-sensitive) Troponin kann als prognostischer Marker für einen schweren Verlauf sprechen. Bei solchen PatientInnen mit einem erhöhten Troponin war das Risiko für kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Komplikationen größer als in Vergleichsgruppen (61,62).

Eine erhöhte Creatinkinase (CK) hat sich auch als prognostischer Marker herausgestellt. Eine bei Aufnahme vorliegende Thrombozytopenie und erhöhtes D-Dimer, welche gemeinsam mit einer verlängerten PT (Prothrombin-time) für venöse Thromboembolien in verschiedenen Organen sowie für eine gesteigerte Gerinnung und eine Inflammation sprechen könnten, sind mit einem schweren Verlauf assoziiert (59,63). Es wird auch berichtet, dass die Thrombozytenzahl bei Aufnahme normal sein kann, aber während der Infektion bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf abfällt (64).

1.2 Thrombozyten

Bei Thrombozyten (Blutplättchen/ Plättchen) handelt es sich um zellkernlose, im Durchmesser 2-4 μm große Zellfragmente. Im Blut zirkulieren zwischen 150.000-350.000 pro μl (65).

Die Blutplättchen entstehen aus dem Zytoplasma ihrer Vorläuferzellen, den Megakaryozyten. Diese sind im Knochenmark lokalisiert und machen 0,01% der zellkernhaltigen Zellen des Knochenmarks aus. In den kleinsten Gefäßen der Lunge wurden ebenfalls Megakaryozyten entdeckt, sodass man davon ausgeht, dass die Thrombopoese neben dem Knochenmark auch in der Lunge ablaufen kann (66). Schließlich schnüren sich aus einem Megakaryozyten 4000-8000 Thrombozyten ab. Die Produktion der Megakaryozyten wird durch das Zytokin Thrombopoietin reguliert, welches die Proliferation von Megakaryoblasten, den Vorläuferzellen der Megakaryozyten, unterstützt. Thrombopoietin wird in Leber, Niere und Knochenmark synthetisiert. Die Megakaryoblasten entwickeln sich aus myeloischen Vorläuferzellen, welche pluripotenten Stammzellen entspringen (25,67).

Das Thrombopoietin wird von im Blut zirkulierenden Thrombozyten über ihre Thrombopoietin-Rezeptoren gebunden und somit inaktiviert, sodass die Stimulation der Thrombopoese durch die Thrombozytenzahl selbst reguliert wird. Die Thrombozyten werden nach einer mittleren Lebensdauer von 9-12 Tagen in der Milz abgebaut (66).

Man kann bei einer im Blut erhöhten Anzahl der Thrombozyten zwischen einer Thrombozytose, bei der die Zahl der Thrombozyten vorübergehend erhöht ist, aber nicht auf $>1 \text{ Mio./}\mu\text{l}$ steigt und einer Thrombozythämie, welche durch eine anhaltende Erhöhung der Thrombozyten $>600.000/\mu\text{l}$ charakterisiert ist, unterscheiden. Eine Thrombozytose tritt reaktiv auf, zum Beispiel nach großem Blutverlust, bei Eisenmangel oder bei Entzündungen und Infektionen. Die Thrombozythämie kann bei myeloproliferativen Neoplasien auftreten. Von einer Thrombozytopenie spricht man bei einer Thrombozytenzahl $<150.000/\mu\text{l}$. Diese kann unter anderem durch eine Bildungsstörung, zum Beispiel im Rahmen von viralen Infekten, oder durch eine verminderte Lebenszeit bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, verursacht werden (18).

In den vergangenen Jahren wurde die Bedeutung der Thrombozyten bei Infektionen und Immunität bekannt. Sie stellen somit die größte Zahl zirkulierender Zellen mit immunologischer Funktion (68,69).

Thrombozyten enthalten zahlreiche α -Granula, δ -Granula, Lysosomen, Peroxisomen, ein dichtes Tubularsystem, das Calcium enthält und weitere Zellorganellen (70).

Durch die Aktivierung der Thrombozyten werden deren Granula freigesetzt. Sie enthalten gerinnungsaktive, angiogenetische, aber auch immunwirksame Substanzen. In den α -Granula sind unter anderem die an der Gerinnung beteiligten Faktoren V und VIII sowie der von-Willebrand-Faktor (vWF), der Wachstumsfaktor PDGF (platelet-derived growth factor) und Plättchenfaktor-4 enthalten. Dieser hemmt Antithrombin und zieht neutrophile Granulozyten, Monozyten, T-Zellen und Fibroblasten an, somit ist er an der Wundheilung und Entzündungsreaktionen beteiligt (68). In den Granula sind auch der PAF (Plättchenaktivierender Faktor), der an der primären Hämostase beteiligt ist und proinflammatorisch wirkt, sowie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und P-Selektin, ein Glykoprotein, über welches die Thrombozyten an Leukozyten oder Monozyten binden können, enthalten. In den Dense-Granula sind unter anderem Serotonin, ATP (Adenosintriphosphat) und ADP (Adenosindiphosphat), Calcium, Polyphosphate und Glutamat enthalten. Über ATP kommt es zur Differenzierung von CD4⁺ (Cluster of differentiation 4) Th-Zellen zu proinflammatorischen Th17-Zellen, die gegen extrazelluläre Pathogene wirken. Glutamat kann eine T-Zell Migration in der Peripherie auslösen. Über das ausgeschüttete Serotonin differenzieren Monozyten zu Dendritischen Zellen und die frühe naive T-Zell-Aktivierung wird gesteigert. Neben ADP, welches an den P2Y₁₂-Rezeptor bindet, ist auch Serotonin für die Aktivierung der Plättchen verantwortlich. Über die in den Dense-Granula enthaltenen Moleküle wird vor allem die Plättchenaktivierung und Bildung von Thromben beeinflusst, aber auch sie greifen in inflammatorische Schritte ein, indem sie auf Immunzellen wirken (68,71).

Zusätzlich produzieren Thrombozyten Zytokine wie Interleukin-1, das zu pro- und antiinflammatorischen Effekten führt. Es ist an der Akuten-Phase-Reaktion beteiligt und aktiviert Leukozyten sowie Endothelzellen (72).

Die Thrombozyten können entweder direkt am Ort ihrer Aktivierung wirken über die Interaktion verschiedener Rezeptoren mit Leukozyten und Endothelzellen oder systemisch über freigesetzte Moleküle ihrer Granula. Die Interaktion mit den Entzündungszellen kann ein proinflammatorisches Milieu schaffen. Das hat allerdings

wohl eher einen Vorteil, indem sie direkt thrombotisch wirken und Immunzellen rekrutieren können, sodass sie durch die Hämostase und über die Immunantwort potenziell infektiöse Pathogene an der Invasion hindern können. Kommt es aber durch kontinuierliche Interaktion der Thrombozyten mit Leukozyten oder Endothelzellen zu übermäßiger Immunstimulation und entzündlichen Schädigungen, so wirkt sich das negativ auf den Krankheitsverlauf aus (68).

Die Thrombozyten sind somit im Wesentlichen über ihre Zelloberflächenmoleküle und den Inhalt ihrer Granula an der Hämostase und Wundheilung, der Angiogenese, bei Entzündungen und an der Immunabwehr beteiligt (73-75).

1.2.1 Thrombozyten und Infektionskrankheiten / Lungenkrankheiten

Das hämatologische System ist durch entzündliche Prozesse bei kritisch Kranken mitbetroffen. Der SOFA-Score (Sepsis-related organ failure assessment score), der zur Bestimmung des Schweregrades einer Organdysfunktion bei PatientInnen auf Intensivstation geeignet ist, verwendet unter anderem die Anzahl an Thrombozyten im Blut. PatientInnen mit einem hohen Mortalitätsrisiko haben eine geringere Anzahl an Thrombozyten (76).

Sie sind an der Pathogenese vieler inflammatorischer Erkrankungen beteiligt, wie Atherosklerose, Malaria, Influenza, bei Transplantatabstoßung und rheumatoider Arthritis. Die Thrombozyten können dabei sowohl protektiv wirken als auch für einen nachteiligen Effekt bei infektiösen Erkrankungen sorgen (68). Thrombozyten nehmen bei der Pathogenese von Infektionskrankheiten eine besondere Rolle ein. Sie können zum einen Krankheitserreger über ihre Toll-like-Rezeptoren erkennen und direkt attackieren, aber auf der anderen Seite sind sie durch ihre Beteiligung an der inflammatorischen Antwort für die Krankheitsprogression nachteilig (68).

Bei verschiedenen Virusinfektionen wie Influenza ist bekannt, dass sie über Toll-like-Rezeptoren an die Thrombozyten binden und diese dadurch aktivieren, sodass es zur Freisetzung deren Granula und zur Plättchenaggregation kommt. Diese Interaktion ist somit ein wichtiger Mechanismus gegen das Virus, auf der anderen Seite bedingt dieser Vorgang die Gefahr von thrombotischen Prozessen und einer überschießenden Immunantwort (77,78).

1.3 Mittleres Thrombozytenvolumen = Mean platelet volume (MPV)

Das Mittlere Plättchenvolumen gehört zur Routine-Labortestung im Rahmen eines Blutbildes. Es kann mithilfe automatisierter Hämatologie Analysatoren kostengünstig bestimmt werden. Der Normwert des MPV liegt je nach Quelle zwischen 9,4 fL und 12,3 fL (79).

Das Interesse am MPV ist hoch, da es die Funktion der Thrombozyten besser darstellen kann als deren Anzahl selbst. Es stellt einen Indikator für die Größe und somit die Aktivität der Thrombozyten dar. Größere Volumina weisen eine höhere Aktivität auf, da sie mehr Granula und Thromboxan A₂ enthalten und mehr Oberflächenrezeptoren wie die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren oder Zelladhäsionsmoleküle wie P-Selektin exprimieren (80).

Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem MPV und dem Beginn der Aggregation und auf der anderen Seite eine positive Korrelation zwischen MPV und dem Umfang der Aggregation. Der Einfluss auf das intrinsische System der Hämostase durch Plättchen unterschiedlicher Größe ist ähnlich, aber die Möglichkeit, ihre Umwelt durch die Freisetzung ihrer Granula zu beeinflussen, korreliert mit deren Größe (81).

Auch die Beteiligung an inflammatorischen Prozessen ist bei größeren Thrombozyten ausgeprägter (82).

Das MPV hängt vom Alter der Thrombozyten ab, wobei ältere Thrombozyten im Schnitt kleiner sind als junge (82).

1.3.1 MPV und pathologische Prozesse

Im Gesunden liegt eine indirekte Proportionalität zwischen dem MPV und der Bildung neuer Thrombozyten vor. Bei einigen Erkrankungen ist dieses Verhältnis gestört. Bei entzündlichen Erkrankungen werden vermehrt proinflammatorische und prothrombotische Stoffe, die gehäuft in großen Thrombozyten vorliegen, benötigt. Eine ausgeprägte Aktivierung der Megakaryozyten durch Zytokine wie IL-6, welches die Thrombopoietin-Freisetzung steigern kann, erhöht deren Ploidie, die Anzahl an Chromosomensätzen im Zellkern und das Volumen des Zytoplasmas, sodass in Folge größere Blutplättchen abgeschnürt werden können (81-83).

Es zeigte sich, dass das MPV bei Kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Respiratorischen Erkrankungen wie Influenza-Infektion, chronischem Nierenversagen, intestinalen Erkrankungen und Diabetes erhöht ist (4,5). Bei PatientInnen mit verschiedenen malignen Tumoren ist das MPV ebenfalls erhöht, im Vergleich zu einer gesunden Vergleichskohorte. Das MPV-Level ist nach Behandlung gesunken (84).

Bei der Koronaren Herzkrankheit kann das MPV als Marker dienen, um PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für *Major Adverse Cardiac events* zu identifizieren. Im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem MPV hatten solche mit einem höheren Wert ein erhöhtes Risiko zu sterben. Es wird vermutet, dass größere Thrombozyten aktiver sind und eine gesteigerte Thrombozytenaggregation auslösen (83).

Ein niedriges MPV lag bei Colitis ulcerosa, SLE (Systemischer Lupus erythematoses) und verschiedenen neoplastischen Erkrankungen vor. PatientInnen mit Pankreaskarzinom hatten bei einem niedrigem MPV ein reduziertes 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu solchen, die höhere Werte hatten (8,82). Rief et al. konnten zeigen, dass ein niedriges MPV mit einem erhöhten Risiko einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) bei pAVK einhergehen kann (6).

PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA) zeigen niedrigere MPV-Werte als gesunde VergleichsprobandInnen, wobei davon ausgegangen wird, dass chronische Entzündungen zu Bildungs- bzw. Reifungsstörungen der Thrombozyten führen könnten, sodass diese mit einem kleineren Volumen ins Blut freigesetzt werden. Durch Behandlung der RA stiegen die Werte wieder an (85).

Das MPV wurde bereits als prognostischer Marker bei kritisch kranken PatientInnen, die auf Intensivstation behandelt wurden, untersucht. Dabei zeigten sich sowohl zu einem bestimmten Zeitpunkt als auch Veränderungen des Laborwertes im Verlauf mit einem schweren Verlauf assoziiert. Allerdings scheinen die Ergebnisse im Widerspruch zueinander zu stehen. Der Biomarker MPV war bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Therapie zu Beginn signifikant höher als bei VergleichspatientInnen (80). Sezgi et al. zeigten bei PatientInnen auf Intensivstation, dass solche, die verstorben sind, ein über die Zeit ansteigendes MPV hatten. Im Gegensatz dazu hatten die Thrombozyten von Überlebenden am Tag der Aufnahme ein größeres Volumen, das im Verlauf bis zur Entlassung absank (86).

Es wird davon ausgegangen, dass die bei der Pneumonie vorliegende schwere Entzündung für die ansteigenden Volumina der Thrombozyten verantwortlich ist, da

vermehrt Zytokine freigesetzt werden, die die Thrombopoietin-Freisetzung anregen. Allerdings wird gegensätzlich dazu vermutet, dass die bei akuter Entzündung vorliegenden Zytokine das Knochenmark in der Thrombopoese einschränken können, sodass kleine Plättchen freigesetzt werden. Es wird zudem diskutiert, dass es im Rahmen der Infektion zu einem erhöhten Verbrauch mit Thrombozytopenie kommt und reaktiv das Knochenmark zur gesteigerten Thrombopoese angeregt wird. Eine weitere mögliche Ursache scheint eine Hypoxämie zu sein, die das Knochenmark zur Produktion von Thrombozyten anregt. Diese sind jünger und somit größer (86,87). Das Mittlere Plättchen Volumen ist ein Laborwert, welcher routinemäßig bei der Blutentnahme in der Notaufnahme und im Verlauf bestimmt wird. Daher hat er unter Berücksichtigung der bekannten Studienlage das Potenzial, unterstützend als prognostischer Marker für das Risiko eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Infektion zu dienen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienziel

Das Ziel der Studie ist die Überprüfung, ob der Laborparameter MPV (Mittleres Plättchenvolumen), welcher standardmäßig in der Notaufnahme und im klinischen Verlauf bestimmt wird, als prognostischer Marker dienen kann, um den Schweregrad der COVID-19-Infektion und dessen klinischen Verlauf abschätzen zu können.

Die Nullhypothese der Studie besagt, dass das mittlere Plättchenvolumen (MPV) nicht als prognostischer Parameter des Schweregrades und des klinischen Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung herangezogen werden kann.

Die zugehörige Alternativhypothese geht davon aus, dass das MPV als unabhängiger Marker verwendet werden kann.

2.2 PatientInnenkollektiv

Das Kollektiv setzt sich aus 93 PatientInnen (≥ 18 Jahre) zusammen, die im Zeitraum zwischen dem 15.03.2020 und dem 31.05.2020 am LKH-Universitätsklinikum Graz in der Abteilung für Innere Medizin aufgrund einer bestätigten COVID-19-Infektion stationär oder intensivmedizinisch behandelt wurden.

Bei den PatientInnen musste zum Diagnosezeitpunkt der Laborwert MPV vorliegen.

Die PatientInnen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Dabei wurden PatientInnen, die nur stationär behandelt wurden und überlebten, der Gruppe Moderater Verlauf ($n=55$) zugeordnet.

PatientInnen, die zu Beginn stationär behandelt wurden und im Verlauf intensivmedizinisch betreut werden mussten, sowie solche, die am Aufnahmetag auf Intensivstation verlegt wurden, und alle, die gestorben sind, wurden der Gruppe Schwerer Verlauf ($n=38$) zugeteilt.

Kriterien für eine Aufnahme auf Intensivstation waren folgende:

- Pulmonale Symptomatik mit SpO₂ <94% mit einem Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂) <300 mmHg sowie einer Atemfrequenz von > 30/min oder bilateralen Infiltraten
- höhergradiges Lungenversagen/ ARDS, Sepsis (Schock), Multiorgan-dysfunktion

(Laut COVID-19 Management LKH-Graz 6.0; 12.11.2020, Gernot Schilcher et al.)

Bei verstorbenen PatientInnen, die diese Kriterien erfüllten, aber nicht auf Intensivstation, sondern Normalstation behandelt wurden, lag eine PatientInnenverfügung vor, die eine intensivmedizinische Therapie ausschloss oder es hätte eine intensivierete Therapie aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes keine Aussicht auf Heilung gehabt. Diese Gruppe wurde auch der Gruppe Schwerer Verlauf zugeordnet.

2.3 Datenerhebung

Es wurde eine retrospektive Datenerhebung der StudienteilnehmerInnen mit openMedocs durchgeführt. Vor Beginn der Datenerhebung wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der Nummer EK 32-543 ex 19/20 genehmigt.

Es wurden die MPV-Werte an Tag 1, welcher der Tag der stationären Aufnahme war, an Tag 3, sowie 5 und 10 erhoben. Dabei verkleinert sich die Größe der beiden Gruppen im Verlauf, da aufgrund vorzeitiger Entlassung bzw. Todeseintritt der Laborwert im Verlauf nicht bei allen PatientInnen vorlag. Am ersten Tag lagen bei 93 PatientInnen MPV-Werte vor. Am dritten waren es 81 und an Tag 5 bzw. 10 konnten die MPV-Werte von 59 bzw. 37 PatientInnen erhoben werden. Diese Subgruppen wurden jeweils getrennt analysiert.

Es wurden folgende Parameter der PatientInnen erfasst, die als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Infektion identifiziert wurden:

- Geschlecht
- Alter
- Nikotinkonsum in der Anamnese
- Adipositas (BMI >30 kg/m²)
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Chronische Lungenerkrankung
- Chronische Nierenerkrankung
- Zerebrovaskuläre Vorerkrankung
- Tumor

2.4 Statistische Auswertung

Die primäre Zielgröße der Studie ist die Behandlung auf Intensivstation bzw. Exitus, welche als Schwerer Verlauf zusammengefasst werden.

Alle statistischen Auswertungen und Diagramme werden mit Microsoft Office Excel durchgeführt.

Bei stetigen Variablen werden - je nach Verteilung - Mittelwerte mit Standardabweichungen, Median mit Quartilsabständen sowie Minimum und Maximum angegeben. Diskrete Variablen werden durch absolute und relative Häufigkeiten erfasst.

Der Test auf Normalverteilung der zu vergleichenden Gruppen wird mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests und visuell durch Q-Q-Plots geprüft. Der Varianzvergleich wird mithilfe des F-Tests durchgeführt.

Die Überprüfung, ob ein signifikanter Unterschied im Vergleich der MPV- Mittelwerte der beiden Gruppen vorliegt, wird mittels des Zweistichproben t-Tests bei gleicher Varianz durchgeführt. Bei unterschiedlichen Varianzen, aber Normalverteilung der Subgruppen, wird der Welch-Test durchgeführt.

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests werden die Häufigkeiten der Risikofaktoren der unabhängigen Variablen verglichen. Außerdem werden Odds-Ratios mit dem Konfidenzintervall von 95% berechnet, um die Stärke des Zusammenhangs aufzuzeigen. Das Signifikanz-Niveau wird auf 0,05 festgelegt.

Bei Risikofaktoren, die signifikant häufiger beim schweren Verlauf vorkommen, wird geprüft, ob sich bei Vorliegen des Risikofaktors ein signifikanter Unterschied im Mittleren Plättchenvolumen zeigt.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilungen

3.1.1 Gesamtkohorte

Das Kollektiv setzt sich aus 93 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von 73+/-14 Jahren zusammen. Frauen sind im Schnitt mit 77 Jahren älter als Männer mit durchschnittlich 69 Jahren. Das Minimum sind 25 Jahre und das Maximum liegt bei 100 Jahren.

Davon sind 43 (46,2%) Männer und 50 (53,8%) Frauen.

3.1.2 Gruppe mit Moderatem Verlauf

Der Gruppe Moderater Verlauf sind 55 (59,1%) PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 72+/-15 Jahren und einem Minimum von 25 und einem Maximum von 98 Jahren zugeordnet.

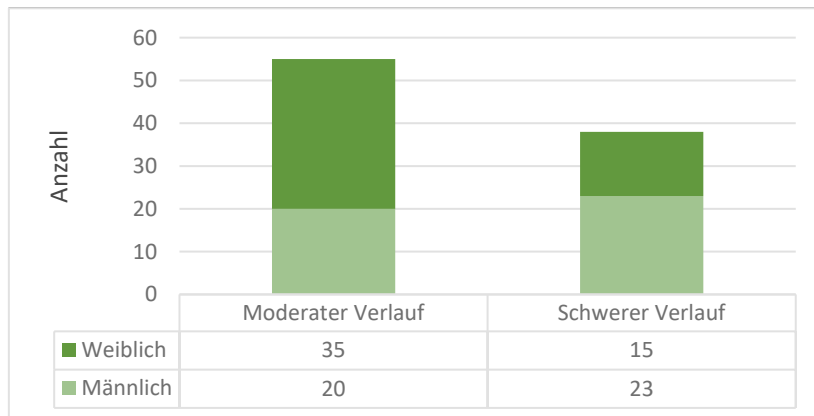
In dieser Gruppe sind 20 (36,4%) Männer und 35 (63,6%) Frauen.

3.1.3 Gruppe mit Schwerem Verlauf

Das Kollektiv mit einem Schweren Verlauf besteht aus 38 (40,8%) PatientInnen. Diese haben ein Durchschnittsalter von 74+/-13 Jahren mit einem Minimum von 36 und einem Maximum von 100 Jahren.

Im Vergleich zur Gruppe mit moderatem Verlauf macht das männliche Geschlecht mit 23 (60,5%) TeilnehmerInnen einen größeren Anteil aus. 15 (39,5%) sind Frauen.

Abbildung 2: Geschlechterverteilung Moderater Verlauf/ Schwerer Verlauf



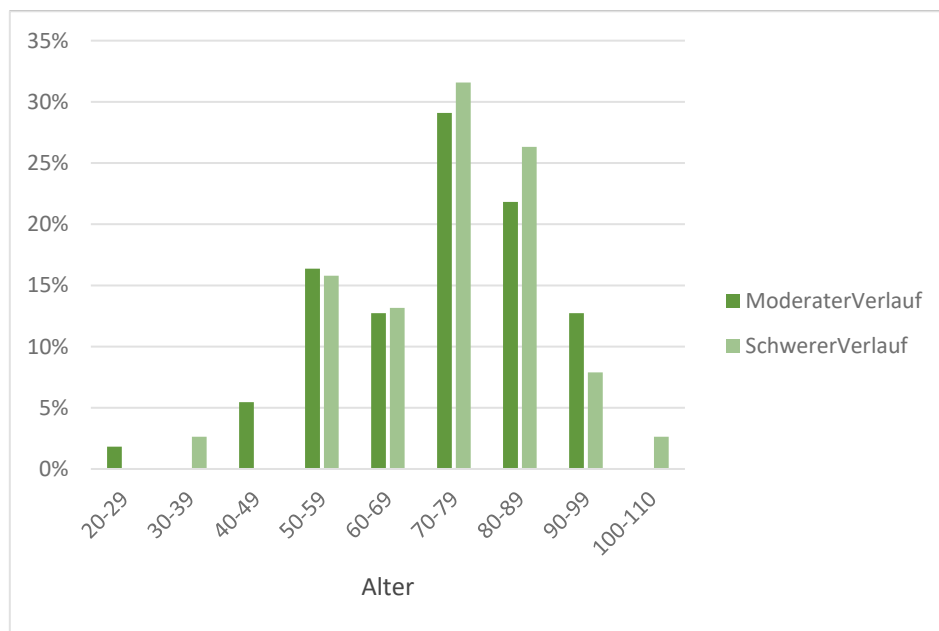
In der Gruppe Moderater Verlauf sind absolut und relativ mehr Frauen. PatientInnen mit einem schweren Verlauf sind dagegen mehr Männer (siehe Abbildung 2)

Es zeigt sich bei der Altersverteilung innerhalb der Gruppen, dass die PatientInnen mit einem schweren Verlauf älter sind als solche mit moderatem Verlauf. Es liegt allerdings keine Signifikanz vor ($p=0,2$) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 3).

Tabelle 6: Altersverteilungen

	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamt (n=93)			
Mittelwert (\pm SD)	73 (\pm 14)	69 (\pm 14)	77 (\pm 14)
Median [Quartilsabstand]	77 [62-81]	74 [61-79]	79 [67-89]
Minimum	25	25	46
Maximum	100	89	100
Moderater Verlauf (n=55)			
Mittelwert (\pm SD)	72 (\pm 15)	68 (\pm 15)	75 (\pm 15)
Median [Quartilsabstand]	76 [60-81]	74 [60-77]	76 [60-88]
Minimum	25	25	46
Maximum	98	85	98
Schwerer Verlauf (n=38)			
Mittelwert (\pm SD)	74 (\pm 13)	70 (\pm 13)	81 (\pm 12)
Median [Quartilsabstand]	78 [67-82]	75 [60-79]	80 [74-90]
Minimum	36	36	52
Maximum	100	89	100
P (<0,05)	0,2	0,3	0,08

Abbildung 3: Altersverteilung Moderater Verlauf/ Schwerer Verlauf



3.1.1 Risikofaktoren Schwerer Verlauf

Im Folgenden sind die Risikofaktoren dargestellt, die nach aktueller Studienlage bei PatientInnen mit COVID-19-Infektion mit einem schweren Verlauf assoziiert sind.

Bei 17 (18,3%) der PatientInnen kann eine Nikotinanamnese und bei 26 (27,9%) eine Adipositas (BMI>30 kg/m²) erhoben werden. 52 (55,9%) haben eine Hypertonie, 24 (25,8%) einen Diabetes und 14 (15,1%) PatientInnen eine Herzinsuffizienz. Koronare Herzkrankheit liegt bei 18 (19,4%), pAVK bei 10 (10,7%) und ein Tumorleiden bei 15 (16,1%) vor. 19 (20,4%) bzw. 30 (30,2%) PatientInnen haben eine chronische Lungen- bzw. Nierenerkrankung. Bei 18 (19,4%) der StudienteilnehmerInnen konnte eine Zerebrovaskuläre Erkrankung erhoben werden.

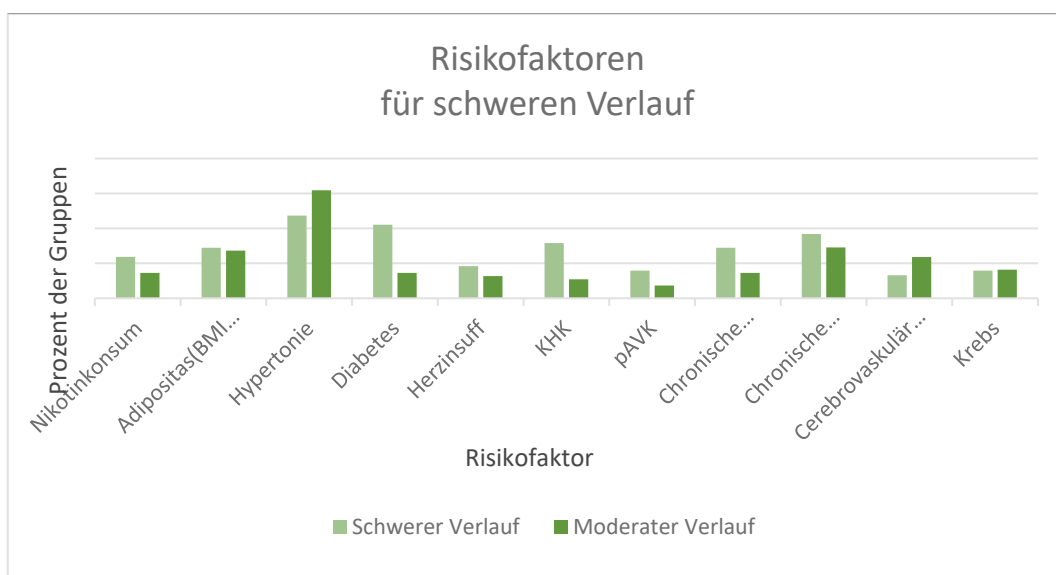
Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilungen dieser für die Gesamtkohorte und den Vergleich zwischen den Gruppen Moderater Verlauf und Schwerer Verlauf.

Tabelle 7: Risikofaktoren

	Gesamt (n=93)	Moderater Verlauf (n=55)	Schwerer Verlauf (n=38)
Alter, Mittelwert (\pm SD)	73 (\pm 14)	72 (\pm 15)	74 (\pm 13)
Geschlecht, n (%)	Gesamt	93 (100,0)	38 (100,0)
	Mann	43 (46,2)	23 (60,5)
	Frau	50 (53,8)	15 (39,5)
Raucher, n (%)	17 (18,3)	8 (14,5)	9 (23,6)
Adipositas (BMI>30 kg/m ²), n (%)	26 (27,9)	15 (27,2)	11 (28,9)
Hypertonie, n (%)	52 (55,9)	34 (61,8)	18 (47,3)
Diabetes, n (%)	24 (25,8)	8 (14,5)	16 (42,1)
Herzinsuffizienz, n (%)	14 (15,1)	7 (12,7)	7 (18,4)
KHK (Koronare Herzkrankheit), n (%)	18 (19,4)	6 (10,9)	12 (31,5)
pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit), n (%)	10 (10,7)	4 (7,2)	6 (15,8)
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	19 (20,4)	8 (14,5)	11 (28,9)
Chronische Nierenerkrankung, n (%)	30 (32,2)	16 (29,0)	14 (36,8)
Zerebrovaskuläre Erkrankung, n (%)	18 (19,4)	13 (23,6)	5 (13,1)
Tumor, n (%)	15 (16,1)	9 (16,3)	6 (15,7)

Es zeigt sich, dass alle untersuchten Risikofaktoren, mit Ausnahme der Hypertonie, zerebrovaskulärer Erkrankung und Tumor, beim schweren Verlauf prozentual häufiger vorliegen (siehe Abbildung 4 und Tabelle 7).

Abbildung 4: Risikofaktoren Schwerer Verlauf



Die Analyse der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die mittels Chi-Quadrat-Test und Odds-Ratio (95% KI) durchgeführt wurde, ergibt für das männliche Geschlecht ($p=0,02$, $OR=2,68$; 95% KI 1,15-6,29), Diabetes ($p=0,002$, $OR=4,27$; 95% KI 1,6-11,5) und KHK ($p=0,013$, $OR=3,77$ 95% KI 1,27-11,2) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Moderater und Schwerer Verlauf (siehe Tabelle 8).

Das Mittlere Plättchenvolumen wird an anderer Stelle bei diesen identifizierten Risikofaktoren auf Signifikanz überprüft.

Tabelle 8: Risikofaktorenanalyse der Gesamtkohorte

	Signifikanz ($p<0,05$)	Odds-Ratio (95% KI)
Alter	0,23	
Männlich	0,02	2,68 (1,15-6,29)
Raucher	0,26	1,82 (0,63-5,26)
Adipositas (BMI>30 kg/m²)	0,86	1,08 (0,43-2,72)
Hypertonie	0,17	0,56 (0,24-1,28)
Diabetes	0,002	4,27 (1,6-11,5)
Herzinsuffizienz	0,45	1,55 (0,5-4,87)
KHK	0,013	3,77 (1,27-11,2)
pAVK	0,19	2,39 (0,63-9,13)
Chronische Lungenerkrankung	0,09	2,39 (0,86-6,68)
Chronische Nierenerkrankung	0,43	1,42 (0,6-3,43)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	0,21	0,49 (0,16-1,5)
Tumor	0,94	0,96 (0,3-2,96)

3.2 Subgruppen

Da nicht von allen PatientInnen an Tag 3, 5 und 10 der Laborwert MPV vorliegt, verringert sich die Größe der Subgruppen im Verlauf. Das ist damit zu begründen, dass TeilnehmerInnen vorzeitig entlassen wurden oder durch Tod ausgeschieden sind. Es sind außerdem PatientInnen dabei, die mindestens 10 Tage stationär bzw. intensivmedizinisch behandelt wurden, aber trotzdem ein Wert im Verlauf fehlt.

Am 3.Tag verringert sich das Kollektiv auf n=81. Davon sind 38 (46,9%) männlich und 43 (53,1%) weiblich. Das durchschnittliche Alter liegt bei 72+/-15 Jahren.

Die Gruppe mit Moderatem Verlauf besteht aus 50 (61,7%) PatientInnen, wobei 18 (36%) männlich und 32 (64%) weiblich sind. Diese sind im Schnitt 71+/-16 Jahre alt.

20 Männer (64,5%) und 11 (35,5%) Frauen haben einen schweren Verlauf (n=31 (38,3%)) und ein Durchschnittsalter von 72+/-14.

In dieser Subgruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Schweren Verlauf für das männliche Geschlecht ($p=0,012$, OR=3,23; 95% KI 1,27-8,24), Diabetes ($p=0,0049$, OR=4,6; 95% KI 1,5-14,17) und KHK ($p=0,027$, OR=3,68; 95% KI 1,1-12,3).

In Tabelle 9 sind die Risikofaktoren zu finden, bei denen eine statistische Signifikanz vorliegt. Die Parameter, die keinen signifikanten Unterschied zeigen, werden nicht berücksichtigt. Das männliche Geschlecht, KHK und Diabetes liegen bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf in der Subgruppe an Tag 3 signifikant häufiger vor.

Tabelle 9: Risikofaktorenanalyse Tag 3

	Signifikanz ($p<0,05$)	Odds-Ratio (95% KI)
Männlich	0,012	3,23 (1,27-8,24)
Diabetes	0,0049	4,6 (1,5-14,17)
KHK	0,027	3,68 (1,1-12,3)

Das Kollektiv (n=59) wird am 5. Tag durch 32 (54,2%) Männer und 27 (45,7%) Frauen gebildet. Diese sind im Durchschnitt 73+/-14 Jahre alt.

31 (52,6%) haben einen Moderaten Verlauf. Davon sind 12 (38,7%) männlich und 19 (61,3%) weiblich. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe ist 74+/-14 Jahre.

In der Subgruppe mit Schwerem Verlauf an Tag 5 sind 28 (47,4%) PatientInnen. Davon sind 20 (71,4%) männlich und 8 (28,5%) weiblich mit einem Durchschnittsalter von 71+/-14 Jahren.

Es zeigt sich hier, dass in der Subgruppe an Tag 5 Männer und PatientInnen mit KHK in der Anamnese signifikant häufiger einen schweren Verlauf haben.

Tabelle 10: Risikofaktorenanalyse Tag 5

	Signifikanz	Odds-Ratio (95% KI)
Männlich	0,011	3,96 (1,3-11,8)
KHK	0,039	3,8 (1,0-13,8)

Am 10. Hospitalisierungstag besteht das Kollektiv aus 37 PatientInnen, von denen 18 (48,6%) Männer und 19 (51,4%) Frauen sind. Deren Alter liegt bei 70+/-15 Jahren.

Von den 37 PatientInnen haben 20 (54%) einen Moderaten Verlauf. Davon sind 7 (35%) Männer und 13 (65%) Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 73+/-15 Jahren.

In der Gruppe Schwerer Verlauf (n=17 (46%)) sind 11 (64,7%) Männer und 6 (35,3%) Frauen. Das Alter liegt mit 66+/-14 Jahren deutlich unter dem Alter der anderen Gruppe.

Hier kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für die Risikofaktoren festgestellt werden.

Die Geschlechter- und Altersverteilungen in den Subgruppen stimmen in etwa überein mit der Gesamtkohorte (Tag 1), bei der bei allen PatientInnen der Laborwert Mittleres Plättchenvolumen vorliegt.

3.3 MPV- Mittleres Plättchenvolumen

Am Tag der stationären Aufnahme (Tag 1) zeigt sich in der Gruppe mit Moderatem Verlauf ein MPV-Mittelwert von 10,17 fL ($\pm 0,9$). Die Gruppe mit schwerem Verlauf hat mit einem MPV von 10,59 fL ($\pm 1,0$) einen signifikant höheren MPV-Mittelwert ($p=0,02$).

Außerdem liegen sowohl Minima und Maxima sowie Median und oberes wie unteres Quartil bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf über denen der Vergleichsgruppe.

Tabelle 11: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 1, n=93)

Tag 1 (n=93)	Moderater Verlauf (n=55)	Schwerer Verlauf (n=38)	P ($<0,05$)
Mittelwert (\pm SD)	10,17 ($\pm 0,92$)	10,59 ($\pm 1,04$)	0,02
Median [0,25;0,75]	10,2 [9,4-10,7]	10,3 [9,8-11,3]	
Minimum	7,8	8,8	
Maximum	12,2	13,2	

Tabelle 12: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 3, n=81)

Tag 3 (n=81)	Moderater Verlauf (n=50)	Schwerer Verlauf (n=31)	P ($<0,05$)
Mittelwert (\pm SD)	10,3 ($\pm 0,94$)	10,61 ($\pm 1,04$)	0,08
Median [0,25;0,75]	10,3 [9,6-11,0]	10,6 [9,8-11,5]	
Minimum	8,6	8,8	
Maximum	12,3	13	

Tabelle 13: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 5, n=59)

Tag 5 (n=59)	Moderater Verlauf (n=31)	Schwerere Verlauf (n=28)	P ($<0,05$)
Mittelwert (\pm SD)	10,32 ($\pm 1,12$)	10,55 ($\pm 1,13$)	0,17
Median [0,25;0,75]	10,2 [9,7-10,9]	10,4 [9,7-11,2]	
Minimum	8,2	8,8	
Maximum	12,9	12,6	

Tabelle 14: MPV bei Moderatem Verlauf und Schwerem Verlauf (Tag 10, n=37)

Tag 10 (n=37)	Moderater Verlauf (n=20)	Schwerer Verlauf (n=17)	P ($<0,05$)
Mittelwert (\pm SD)	10,68 ($\pm 1,04$)	10,32 ($\pm 0,89$)	0,17
Median [0,25;0,75]	10,6 [10,0-11,3]	10,2 [9,5-10,6]	
Minimum	8,8	9,3	
Maximum	13	12,6	

Am 3. stationären Tag liegt kein signifikanter Unterschied ($p=0,08$) zwischen den Gruppen Moderater Verlauf ($10,3 \text{ fL } (+/-0,94)$) und Schwerer Verlauf ($10,61 \text{ fL } +/-1,04$) vor.

Auch an Tag 5 ($p=0,17$) und 10 ($p=0,17$) sind keine signifikanten Unterschiede des Mittleren Plättchenvolumens zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Abbildung 5: MPV-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf; Vergleich zwischen Moderatem und Schwerem Verlauf

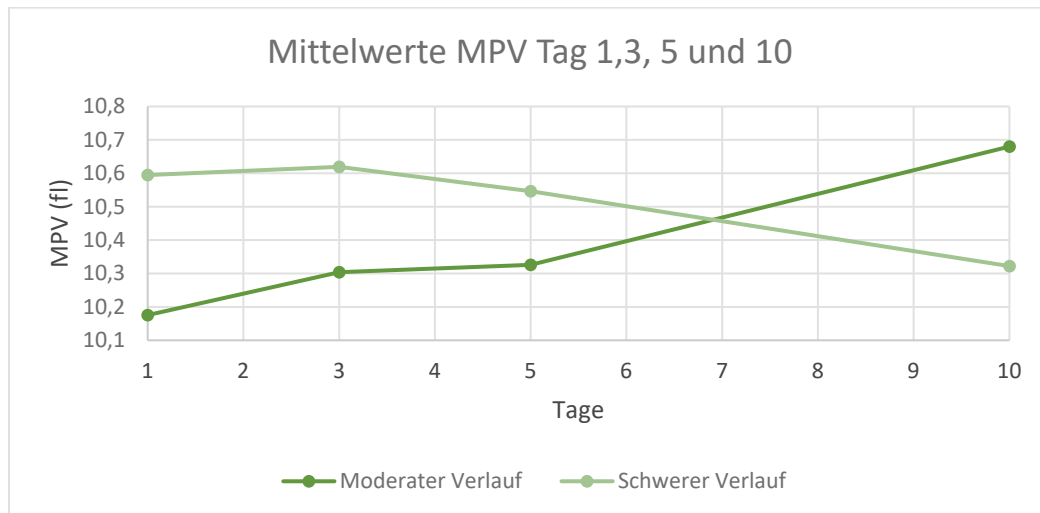


Abbildung 5 zeigt den Vergleich der Mittelwerte des MPV an den Tagen 1 ($n=93$), 3 ($n=81$), 5 ($n=59$) und 10 ($n=37$) zwischen Moderatem und Schwerem Verlauf.

Es kann beobachtet werden, dass die MPV-Werte beim Schweren Verlauf ($10,59 \text{ fL}$) am Tag der stationären Aufnahme signifikant höher sind als beim Moderaten Verlauf ($10,17 \text{ fL}$).

Im Verlauf gleichen sich die Werte zwischen den Gruppen an. An Tag 10 sind die Mittelwerte beim Moderatem Verlauf ($10,68 \text{ fL } (\pm 1,04)$) nicht-signifikant höher als beim Schweren Verlauf ($10,32 \text{ fL } (\pm 0,89)$).

Abbildung 6: Boxplot MPV an Tag 1 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=93)

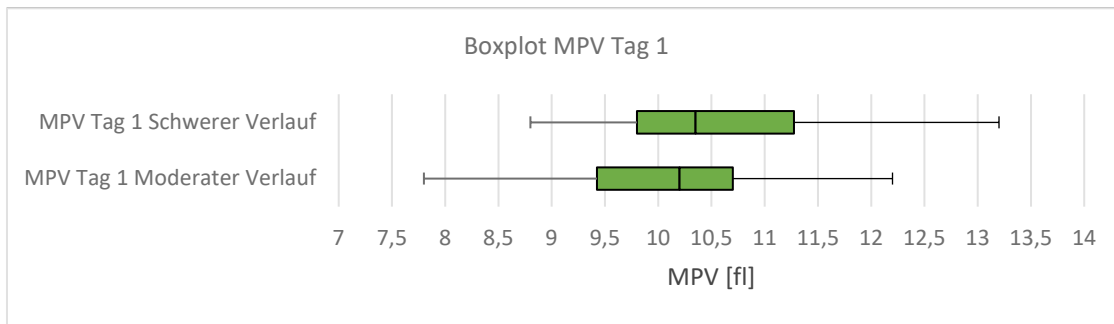


Abbildung 7: Boxplot MPV an Tag 3 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=81)

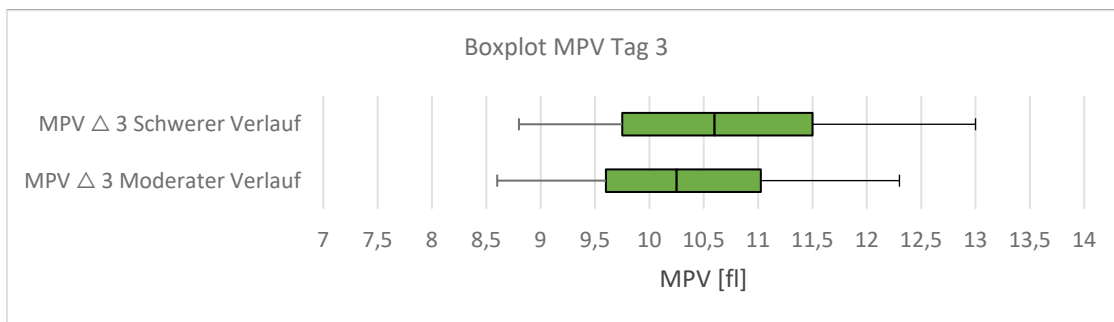


Abbildung 8: Boxplot MPV an Tag 5 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=59)

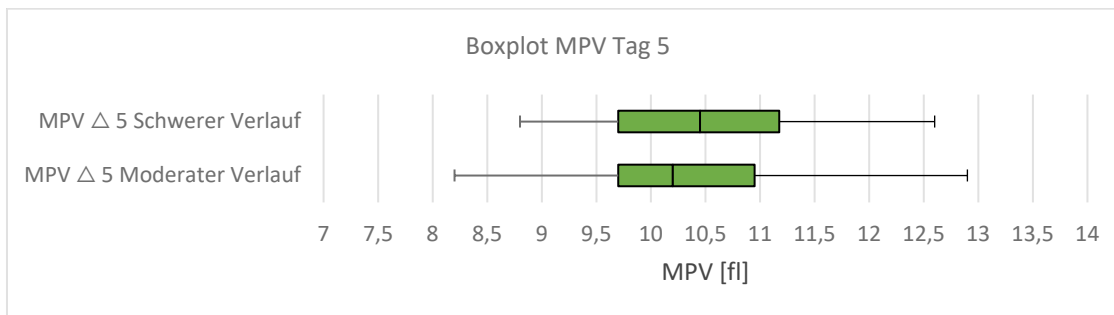
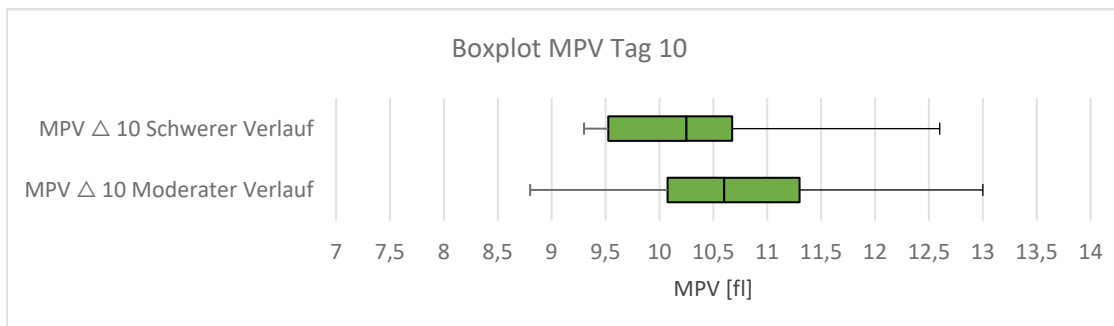


Abbildung 9: Boxplot MPV an Tag 10 Moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (n=37)



Die Boxplots veranschaulichen die Verteilungen der Laborwerte an Tag 1, 3, 5 und 10. Es zeigt sich, dass in der Gruppe mit Schwerem Verlauf zu Beginn des stationären Aufenthaltes der Median (10,3 fL) und sowohl unteres (9,8 fL) als auch oberes (11,3 fL) Quantil höher sind als bei der Gruppe mit Moderatem Verlauf (10,2 fL [9,4-10,7]). Im Verlauf gleichen sich die MPV-Verteilungen der beiden Gruppen an. An Tag 10 hat die Gruppe mit Moderatem Verlauf einen höheren Median (10,6 fL) und Mittelwert (10,68 fL \pm 1,04) als die Gruppe mit schwerem Verlauf (10,2 fL bzw. 10,32 fL (\pm 0,89)) (siehe Abbildungen 6-9).

3.3.1 MPV bei signifikanten Risikofaktoren

Tabelle 15 zeigt die Überprüfung mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben, ob die Risikofaktoren, die beim Schweren Verlauf signifikant häufiger auftreten, einen Unterschied beim MPV innerhalb der Subgruppen ergeben.

An Tag 1 und 3 ergibt sich für die Risikofaktoren männliches Geschlecht ($p=0,02$ bzw. $p=0,012$), Diabetes ($p=0,002$ bzw. $p=0,0049$) und KHK ($p=0,013$ bzw. $p=0,027$), dass diese signifikant häufiger beim schweren Verlauf vorliegen (siehe Tabellen 8 und 9).

An Tag 5 wird ein signifikanter Unterschied für die Risikofaktoren männliches Geschlecht ($p=0,011$) und KHK ($p=0,039$) festgestellt. Am 10. Tag ergeben sich keine Unterschiede.

Es zeigt sich nur für den Risikofaktor Diabetes mellitus an Tag 1 und 3 in der gesamten Kohorte ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$). Es haben somit in der Kohorte PatientInnen mit einem bekannten Diabetes ein signifikant höheres MPV als solche, die keinen Diabetes haben. Bei PatientInnen innerhalb der Gruppen mit einem schweren Verlauf zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Vorliegen eines Diabetes ($p=0,28$ bzw. $p=0,09$). Innerhalb der Gruppe mit einem schweren Verlauf liegt an keinem Tag ein signifikanter Unterschied des Mittleren Plättchenvolumens bei den Risikofaktoren vor.

Tabelle 15: MPV von PatientInnen mit und ohne vorliegenden Risikofaktor, der zuvor eine Signifikanz zeigte (Tag 1,3 und 5)

Tag	Kohorte	Risikofaktor	MPV [fL] Ohne Risikofaktor	MPV [fL] Mit Risikofaktor	P (<0,05)
1	Gesamt (n=93)	Männliches Geschlecht	10,3 (+/-1,01)	10,4 (+/-0,97)	0,24
	Schwerer Verlauf (n=38)		10,6 (+/-1,03)	10,6 (+/-1,18)	0,47
	Gesamt	Diabetes	10,2 (+/-0,89)	10,7 (+/-1,8)	0,04
	Schwerer Verlauf		10,5 (+/-0,96)	10,7 (+/-1,34)	0,28
	Gesamt	KHK	10,3 (+/-0,91)	10,4 (+/-1,35)	0,34
	Schwerer Verlauf		10,7 (+/-0,97)	10,5 (+/-1,44)	0,29
3	Gesamt (n=81)	Männliches Geschlecht	10,4 (+/-0,9)	10,5 (+/-1,07)	0,29
	Schwerer Verlauf (n=31)		10,4 (+/-0,76)	10,8 (+/-1,27)	0,17
	Gesamt	Diabetes	10,3 (+/-0,9)	10,8 (+/-1,08)	0,04
	Schwerer Verlauf		10,4 (+/-1,15)	10,9 (+/-0,92)	0,09
	Gesamt	KHK	10,4 (+/-0,83)	10,5 (+/-1,74)	0,33
	Schwerer Verlauf		10,6 (+/-0,85)	10,7 (+/-1,83)	0,36
5	Gesamt (n=59)	Männliches Geschlecht	10,4 (+/-1,52)	10,5 (+/-1,03)	0,39
	Schwerer Verlauf (n=28)		10,5 (+/-1,9)	10,6 (+/-1,03)	0,43
	Gesamt	KHK	10,4 (+/-1,49)	10,5 (+/-1,18)	0,38
	Schwerer Verlauf		10,7 (+/-1,09)	10,5 (+/-1,58)	0,37

4. Diskussion

Das Mittlere Plättchenvolumen war am Tag der Aufnahme signifikant höher bei PatientInnen, die in Folge einen schweren Verlauf der COVID-19-Infektion entwickelten ($10,17 \text{ fL} \pm 0,92$ zu $10,59 \text{ fL} \pm 1,04$).

Im Verlauf haben sich die Werte der beiden Gruppen angeglichen und an Tag 10 hatten PatientInnen mit einem moderaten Verlauf ein nicht-signifikant höheres MPV.

Die mittleren MPV-Werte liegen zu allen Messzeitpunkten sowohl bei der Gruppe mit schwerem Verlauf als auch bei der Gruppe mit moderatem Verlauf im Normbereich, der -je nach Literatur- für Männer und Frauen zwischen 9,4 und 12,3 fL definiert ist (79).

Die in Studien beschriebenen MPV-Werte variieren stark, wobei die nicht einheitlich durchgeführte Analyse des Laborwertes und die Heterogenität der PatientInnengruppen dafür verantwortlich sein könnten. Die in dieser Studie gemessenen MPV-Mittelwerte zwischen 10,2 fL und 10,7 fL sind mit den meisten Studien vergleichbar, allerdings wurden auch deutlich niedrigere (8,1 fL) und höhere (11-12 fL) Werte beschrieben (75,88-92).

Ein Nachteil dieser Studie, aber auch der meisten anderen ist, dass keine Informationen über den Vorgang der Blutabnahme und Laboranalyse vorliegen. Es hat sich gezeigt, dass verschiedene Faktoren Einfluss auf die Höhe des MPV haben. Der Wert wird dadurch beeinflusst, wie lange es von der Blutabnahme bis zur MPV-Messung dauert, welches Antikoagulans (EDTA oder Citrat) in dem Blutröhrchen verwendet wird und mit welchem Messgerät das MPV bestimmt wird. Die Messung aus dem EDTA-Blut wird standardmäßig durchgeführt. Es ist aber bekannt, dass die Thrombozyten bei längerer Lagerzeit anschwellen und aktiviert werden, sodass eine Bestimmung des Laborwertes innerhalb von 2-3 Stunden erfolgen sollte (93,94).

Hier kann die Hypothese aufgestellt werden, dass das Blut von PatientInnen auf Intensivstation möglicherweise schneller analysiert wird als bei PatientInnen auf Normalstation, wodurch sich höhere Werte des MPV bei PatientInnen mit moderatem Verlauf erklären könnten.

In bereits durchgeführten Studien hat sich gezeigt, dass das MPV als ein Marker dienen kann, um schwere Verläufe bestimmter Infektionserkrankungen und Tumoren vorherzusagen (6,8,74,83,84,87).

Thrombozyten sind nicht nur an der Hämostase und Aggregation beteiligt, sondern es hat sich in den vergangenen Jahren auch ihre immunologische Funktion bei der Immunantwort gegen Infektionen gezeigt. Es kann angenommen werden, dass das MPV mit der Aktivität der Thrombozyten korreliert (95).

Es wurden mit erhöhtem CRP (C-reaktives Protein) und Procalcitonin (PCT), IL-6 (Interleukin-6) und LDH (Laktatdehydrogenase) sowie einer erhöhten Anzahl Leukozyten, vor allem der Neutrophilen, und niedrige Lymphozyten bereits Entzündungsmarker identifiziert, die bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf vorlagen (55,60). Es wird berichtet, dass bei einer schweren COVID-19-Infektion ein Zytokinsturm auftreten kann, der maßgeblich für die schlechte Prognose verantwortlich ist. Dabei liegen die Zytokine IL-3, IL-6 und TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf vermehrt im Blut vor (96,97).

Es hat sich gezeigt, dass unter inflammatorischen Bedingungen diese Zytokine die Vorläuferzellen der Thrombozyten stimulieren können, indem vermehrt Thrombopoietin transkribiert wird. Durch diese Moleküle wird die Polyploidie der Megakaryozyten stimuliert, die höhere Transkriptionsraten ermöglicht, da mehr ablesbare DNA zur Verfügung steht. Dadurch könnten vermehrt junge, große Plättchen ins Blut sezerniert werden (69). Das MPV kann daher als Marker für die Produktionsrate und Plättchenaktivierung gesehen werden (98). Zaid et al. zeigten, dass bei COVID-19 infizierten PatientInnen mit einem schweren Verlauf 27 von 48 gemessenen Zytokinen und bei PatientInnen mit einem leichten Verlauf 13 von 48 Zytokinen hochreguliert waren (99). Das könnte zum einen erklären, wieso vor allem PatientInnen mit einer schweren Infektion ein erhöhtes MPV haben, aber auch warum die COVID-19 infizierten PatientInnen mit einem moderaten Verlauf ein von Tag 1 zu Tag 10 ansteigendes mittleres Plättchenvolumen haben. Es kann sinnvoll sein, in zukünftigen Studien diese Laborwerte wie IL-3 und IL-6, die sich auf die Thrombozyten bzw. die Megakaryopoese auswirken, in die Berechnungen aufzunehmen. Allerdings sind diese Werte nicht Teil der Routinelabortestung.

SARS-CoV-2 kann über sein Spikeprotein an die Thrombozyten, die an ihrer Oberfläche ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) -Rezeptoren besitzen, binden. Dadurch kommt es zur Aktivierung der Thrombozyten, die in Folge zur Freisetzung der Gerinnungsfaktoren und inflammatorischer Zytokine führt und es kommt zur Thrombozyten-Leukozyten-Aggregation. Dieser pathophysiologische Vorgang kann

für die Zunahme des mittleren Plättchenvolumens vor allem zu Beginn der Infektion sprechen (95).

Dass Viren an Thrombozyten binden und diese aktivieren können, zeigte sich bereits beim Influenza-Virus, Rotavirus, Hantavirus, Adenovirus und weiteren (95).

Manne et al. haben bei PatientInnen mit COVID-19-Infektion, die stationär oder intensivmedizinisch behandelt wurden, ein erhöhtes Level P-Selektin auf der Oberfläche der Thrombozytenmembran entdeckt. P-Selektin ist ein Marker für die Aktivität der Thrombozyten. Allerdings war dieser nicht nur bei den schwer erkrankten PatientInnen, sondern auch bei denen mit moderatem Verlauf erhöht (100). Comer et al. konnten sowohl bei PatientInnen mit schwerem als auch mit moderatem Verlauf eine erhöhte Sekretion der Dense-Granula nachweisen (101). Das könnte zeigen, dass die Thrombozyten sowohl beim moderaten als auch beim schweren Verlauf aktiver und somit größer sind, also ein erhöhtes MPV haben (95). Möglicherweise kann diese Hypothese erklären, warum sich das MPV der beiden Gruppen im Verlauf angleicht.

Auch Jakobs et al. konnten zeigen, dass bei COVID-19 -unabhängig von der Schwere des Verlaufs- eine gesteigerte Thrombozytenaktivität vorliegt im Vergleich zu PatientInnen mit anderen Atemwegserregern. Dass COVID-19 auch bei PatientInnen mit einem moderaten Verlauf eine gesteigerte Thrombozytenaktivität verursacht, kann das im Verlauf erhöhte MPV bei diesen erklären. Um zu klären, ob das MPV generell bei einer COVID-19-Infektion erhöht ist, sollte in weiteren Arbeiten zusätzlich in Kontrollgruppen COVID-19- negativer PatientInnen das MPV bestimmt werden. Gleichzeitig zeigten sie, dass ein erhöhtes MPV mit einem höheren SOFA-Score und somit mit einem schweren Verlauf der COVID-19-Infektion assoziiert ist (102).

Bei verschiedenen die Lunge betreffenden Erkrankungen hat sich gezeigt, dass die Thrombozyten über Thrombozyten-Leukozyten-Aggregate und Thrombozyten-Endothel-Interaktionen an der akuten Lungenschädigung beteiligt sind (66). Aktivierte Thrombozyten sammeln sich am Ort der Schädigung und können zum diffusen Alveolarschaden (DAD) beitragen und die Pathogenese des ARDS verstärken. Dazu zählen eine erhöhte alveolär-kapilläre Permeabilität mit dem Übertritt von proteinreicher Ödemflüssigkeit in die Alveolen und alveolärer Blutung, Akkumulation und Aktivierung von Leukozyten, pulmonale mikrovaskuläre Ablagerungen von Fibrin und pulmonale Thrombosen (103). Möglicherweise können die Thrombozyten gleichzeitig über die Bildung von pulmonalen Thromben einen antiinfektiven Effekt

ausüben, um das Virus an der hämatogenen Ausbreitung zu hindern (104). Eine Hypothese ist, dass aktivere Thrombozyten mit einem großen Volumen benötigt werden, um diese Aufgabe zu übernehmen. Ein erhöhtes MPV kann jedoch auch die Reaktion auf die im Rahmen der genannten Vorgänge verbrauchten Thrombozyten sein, indem vermehrt junge, große Thrombozyten gebildet werden.

Es wird davon ausgegangen, dass neben den pulmonalen Thromben weitere thrombotische Ereignisse bei bis zu 30% der PatientInnen mit COVID-19 auftreten. Am Tag der Aufnahme lagen bei einigen PatientInnen erhöhte D-Dimer-Spiegel vor, was auf eine früh stattfindende Gerinnung hindeutet und Veränderungen im MPV bereits bei Aufnahme nahelegen. Als Ursache der Thrombosen werden der Zytokinsturm und eine gesteigerte Thrombozytenaktivität, eine Hyperkoagulabilität und eine endotheliale Dysfunktion diskutiert (92,105). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die D-Dimer-Spiegel nicht bestimmt und es liegen keine Informationen über das Auftreten thrombotischer Ereignisse vor.

Bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf können vermehrt venöse Thromboembolien auftreten. Zuerst kommt es zur lokalisierten Hyperkoagulabilität in der Lunge, die sich dann systemisch ausbreiten kann, wenn nicht adäquat therapiert wird (63). Möglicherweise ist das erhöhte MPV an Tag 1 eine Reaktion auf die im Rahmen der Koagulation verbrauchten Thrombozyten. Um diese Hypothesen zu unterstützen, könnte in folgenden Studien neben dem MPV zusätzlich die Thrombozytenzahl untersucht werden. In diesem Punkt kann ein Nachteil in der vorliegenden Studie bestehen. Andere Studien haben PatientInnen mit nicht-normwertigen Thrombozytenzahlen von ihren Studien ausgeschlossen, sodass das MPV bei normaler Thrombozytenzahl analysiert werden kann (92). Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass PatientInnen auf Intensivstation ein erhöhtes MPV haben, unabhängig davon, ob die Thrombozytenzahl normwertig war oder eine Thrombozytopenie vorlag (106).

Bei PatientInnen mit schwerer COVID-19-Infektion liegt in 58-95% eine milde Thrombozytopenie (100.000-150.000/ μ l) vor. Eine schwere Thrombozytopenie (<50.000/ μ l) liegt nur sehr selten vor (63). PatientInnen, die einen schweren Verlauf entwickeln, haben eine niedrigere Plättchenanzahl als solche mit einem moderaten Verlauf (107). Zugleich hatten in einer Studie PatientInnen, die bei Aufnahme bereits eine Thrombozytopenie hatten, ein 4-fach höheres Mortalitätsrisiko (63).

Die virale Infektion kann die Thrombozytopenie bedingen, indem die Thrombozyten zerstört werden. Wie bereits beschrieben, können die Thrombozyten durch virale Antigen-Antikörper Komplexe aktiviert werden und diese aktivierten Thrombozyten werden leichter vom Retikuloendotheliales System beseitigt (63).

In mehreren Studien variiert die Thrombozytenzahl während des Infektionsverlaufs und geht gleichzeitig mit Veränderungen im MPV einher. Bei kritisch kranken PatientInnen zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem MPV und der Thrombozytenzahl, wobei diese in manchen Fällen bereits bei Aufnahme vorliegt (95,108,109). Eine Möglichkeit ist, dass die hyperaktiven, neugebildeten großen Thrombozyten die geringe Zahl an Thrombozyten im Blut kompensieren (98).

Eine Thrombozytopenie ($<100.000 \text{ mm}^3$) ist ein Minor-Kriterium des in der Einleitung beschriebenen ATS/IDSA Scores, mit dessen Hilfe die Notwendigkeit einer Intensivtherapie prognostiziert werden soll. Studien haben allerdings gezeigt, dass die Thrombozyten eher im Verlauf abfallen und zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme oft noch im Normbereich liegen oder nur gering erniedrigt sind. Ein erhöhtes MPV scheint bei PatientInnen mit einem komplizierten Verlauf früher vorzuliegen. Möglicherweise könnten die Ergebnisse dieser und weiterer Studien dazu beitragen, das MPV in Zusammenschau mit den Thrombozyten als Minor-Kriterium aufzunehmen (36).

In einer chinesischen Studie, die das MPV/Thrombozyten-Verhältnis in den ersten Tagen nach der stationären Aufnahme bei PatientInnen mit COVID-19 untersucht hat, zeigte sich bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf ein signifikant erhöhtes Verhältnis im frühen Stadium der Infektion. Auch die MPV-Werte waren bei PatientInnen, die eine schwere Pneumonie entwickelten oder gestorben sind, signifikant erhöht ($12,0 \text{ fL } \pm 1,1$ vs. $11,0 \text{ fL } \pm 0,9$, $p < 0,001$). Hier liegen die Mittelwerte beider Gruppen über denen der vorliegenden Studie. Im Verlauf ist bei den schwer erkrankten PatientInnen die Thrombozytenzahl gestiegen und das MPV, so wie in unserer Studie, abgefallen, sodass das Verhältnis von MPV zu Thrombozyten kleiner wurde (90). Es muss aber bedacht werden, dass sich das europäische Kollektiv womöglich von dem chinesischen unterscheidet. Es hat sich gezeigt, dass die Inzidenzen venöser Thromboembolien bei chinesischen Individuen mit COVID-19-Infektion 3-4-fach niedriger waren als in europäischen Kollektiven (110).

Das bei unseren PatientInnen mit einem schweren Verlauf erhöhte MPV am Tag der Aufnahme zeigt sich auch in anderen Studien. In einer Studie mit 306 PatientInnen, von denen 40 intensivmedizinisch behandelt wurden, war das MPV am Tag der Aufnahme auf Intensivstation signifikant höher als bei erkrankten PatientInnen, die nicht auf Intensivstation behandelt wurden. Es wurde allerdings mit einem Cut-off-Wert von $>8,1$ fL ein im Vergleich zur vorliegenden Studie niedriger Schwellenwert verwendet. PatientInnen mit einem MPV über diesem Wert brauchten signifikant häufiger eine intensivmedizinische Therapie. Gleichzeitig waren in der Studie erhöhte D-Dimer-Spiegel mit einer 28-Tage-Mortalität assoziiert. Hier könnten Hinweise für thromboembolische Ereignisse gesehen werden (111).

Comer et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass ein erhöhtes MPV am Tag der Aufnahme bzw. bei Aufnahme auf Intensivstation mit einem schweren Verlauf assoziiert war. Am 7. stationären Tag war in der Gruppe auf Intensivstation das MPV noch immer signifikant höher (101). In dieser Kohorte von 74 PatientInnen war bei 34 intensivmedizinische Therapie nötig, bei 20 war sie nicht indiziert und 20 hatten keine COVID-19-Infektion. Die PatientInnen waren mit $69,2 \pm 17,7$ (moderater Verlauf) bzw. $59,4 \pm 10,5$ Jahren (schwerer Verlauf) jünger, das männliche Geschlecht kam bei beiden Gruppen mit ca. 63% häufiger vor. Es hat sich allerdings gezeigt, dass bei allen PatientInnen der Kohorte mit COVID-19-Infektion eine Hyperaktivität der Thrombozyten vorlag. In der Studie von Comer et al. wurden im Gegensatz zur vorliegenden Studie nur PatientInnen eingeschlossen, die keine Antikoagulations-Therapie erhalten haben, da für Aspirin bekannt ist, dass es die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt. Es wurde berichtet, dass Aspirin das Mortalitätsrisiko um 50% verringern kann (112). Hier könnte eine Limitation der vorliegenden Studie bestehen, die die Medikation der PatientInnen nicht berücksichtigt. Allerdings wurden in der Studie von Comer et al. im Unterschied zur vorliegenden Studie die Komorbiditäten der PatientInnen nicht berücksichtigt.

In einer Studie von Barrett et al. waren zum Zeitpunkt der Diagnose der COVID-19-Infektion bei PatientInnen, die während des stationären Aufenthalts verstorben sind oder eine Thrombose entwickelten, die mittleren MPV-Werte signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (11,00 fL zu 10,55 fL). Die Studie verwendete ein zur vorliegenden Studie vergleichbares PatientInnenkollektiv. Es waren 100 PatientInnen inkludiert, von denen 68 überlebten und 32 gestorben sind oder ein thrombotisches Ereignis hatten, diese waren zudem älter. Es wurden die gleichen Risikofaktoren

berücksichtigt wie in der vorliegenden Studie. Dabei zeigte sich nur für COPD eine statistische Signifikanz. In der Studie wurde auch geprüft, ob Aspirin einen Einfluss auf das MPV hat, allerdings zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (106).

In einer Studie von Lanini et al. hatten 41 PatientInnen, die innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme verstorben sind, ein erhöhtes MPV im Vergleich zu 338 Überlebenden. Es wurden COVID-19 infizierte PatientInnen eingeschlossen, die zwischen Januar und März 2020 in einem italienischen Krankenhaus stationär behandelt wurden. Mit Beginn der Symptome waren die MPV-Werte bei den Überlebenden signifikant höher. Ab dem 7. Tag waren die Werte bei Nicht-Überlebenden erstmalig höher (>11 fL) und ab dem 10. Tag nach Symptombeginn lag eine Signifikanz vor ($p=0,009$). Die Differenz der MPV-Werte zwischen den beiden Gruppen stieg im Verlauf weiter signifikant an (108). Hier ist ein Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen unserer Studie zu finden, da die MPV-Werte am 10. Tag nach Aufnahme in der Gruppe mit moderatem Verlauf höher sind. Lanini et al. stellten die Hypothese auf, dass bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf der erhöhte Verbrauch der Thrombozyten und die Produktion entzündungsfördernder Zytokine im Verlauf anhält und es dadurch zu einer erhöhten Aktivität der Megakaryozyten kommt, wodurch junge, größere Thrombozyten freigesetzt werden (108). Die von Lanini et al. beschriebenen Veränderungen des MPV während des stationären Aufenthaltes haben sich auch in anderen Studien gezeigt.

In unserer Studie ist nicht bekannt, an welchem Tag nach Infektion die PatientInnen Symptome entwickelt haben. Daher fällt es hier schwer, die Resultate der beiden Studien zu vergleichen. Allerdings sollte das ab dem 7. Tag höhere und ab dem 10. Tag signifikant höhere MPV bei verstorbenen PatientInnen unter Berücksichtigung der Inkubationszeit die Ergebnisse unserer Studie widerspiegeln, wenn man annimmt, dass bereits wenige Tage nach Symptombeginn vergangen sind, bis die PatientInnen der untersuchten Kohorte stationär aufgenommen wurden. Es sollte aber bedacht werden, dass Lanini et al. PatientInnen, die intensivmedizinische Therapie brauchten, nicht gesondert untersucht haben.

In einer Studie, die das MPV bei der Influenza-Pneumonie untersucht hat, war ein erhöhtes delta-MPV $>0,7$ fL von Tag 1 zu Tag 2 mit einem schweren Verlauf in Form eines ARDS assoziiert. Dabei hat sich gezeigt, dass das delta-MPV einen größeren prädiktiven Wert hat als der CURB-65-Score (113).

In der vorliegenden Studie sinken die MPV-Werte der Gruppe mit einem schweren Verlauf während der stationären Behandlung wieder. Dies kann daran liegen, dass die großen, aktiven Plättchen im Rahmen der akuten Entzündung verbraucht werden und die eher inaktiveren Thrombozyten mit einem kleinen Volumen übrigbleiben (98). Gegensätzlich dazu war in einer Studie ein über den Verlauf ab Tag 2 ansteigendes MPV ein Marker für einen schlechten Outcome bei PatientInnen, die wegen einer nicht durch SARS-CoV-2 verursachten Pneumonie auf Intensivstation behandelt wurden. Auch die Studien von Comer et al. und Lanini et al. zeigen ein im Verlauf signifikant höheres MPV bei schwer erkrankten bzw. verstorbenen PatientInnen (101,108). An Tag 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Eine mögliche Begründung dafür könnte sein, dass sich die PatientInnen mit Pneumonie, die nicht durch SARS-CoV-2 ausgelöst wurde, im Vergleich zur COVID-19-Pneumonie bei Aufnahme auf Intensivstation in einem anderen Krankheitsstadium befanden (69).

Es wird vermutet, dass eine bei Pneumonie vorliegende Hypoxie das Knochenmark zur Produktion großer Thrombozyten anregt. In der vorliegenden Studie liegt keine Information über den Grad der Oxygenierung bei den PatientInnen vor, sodass der Einfluss der Hypoxie auf das MPV nicht beurteilt werden kann. Eine weitere Hypothese ist, dass es im Rahmen der Infektion zu einem gesteigerten Verbrauch von Thrombozyten kommt und durch das Freisetzen von Thrombopoietin das Knochenmark angeregt wird, kompensatorisch Thrombozyten zu bilden, die aufgrund ihres Alters ein größeres durchschnittliches Volumen haben (86,87).

Dass in der vorliegenden Studie das MPV im Verlauf wieder absinkt, könnte allerdings auch daran liegen, dass die Subgruppen (Tag 3, 5 und 10) zahlenmäßig kleiner sind als die Kohorte an Tag 1 und möglicherweise PatientInnen mit einem erhöhten MPV bereits ausgeschieden sind. Durch Entlassung aus der stationären Behandlung und eingetretene Todesfälle sind einige PatientInnen frühzeitig ausgeschieden, sodass im Verlauf an den Tagen 3, 5 und 10 nicht bei allen der Laborwert erhoben werden konnte. Somit verkleinert sich das Kollektiv im Verlauf von anfangs 93 zu 81 zu 59 zu 37 PatientInnen. Hier besteht ein Nachteil der retrospektiven Datenerhebung. Es ist daher schwierig, die Kohorten im Verlauf zu vergleichen, da diese Subgruppen im Vergleich zur Gesamtkohorte an Tag 1 im Verhältnis andere Risikofaktoren aufweisen können, die möglicherweise das MPV beeinflussen.

In der Risikofaktorenanalyse stellte sich heraus, dass in der Gesamtkohorte PatientInnen mit einem Diabetes an Tag 1 und 3 unabhängig von der Schwere des Verlaufes ein signifikant höheres MPV ($p=0,04$) hatten als solche ohne bekannten Diabetes. Es muss daher bedacht werden, dass der Laborwert aufgrund eines vorliegenden Diabetes erhöht sein kann und hier ein Bias vorliegen könnte. Dass ein erhöhtes MPV mit Diabetes mellitus assoziiert ist, hat sich bereits in anderen Studien gezeigt (5). Es könnte daher wichtig sein, in weiteren Studien, die das MPV als Biomarker für einen schweren Verlauf untersuchen möchten, das Kollektiv in PatientInnen mit und ohne Diabetes mellitus in der Anamnese zu unterteilen. Eine Studie hat bei PatientInnen mit Diabetes ein erhöhtes MPV mit einem schweren Verlauf der COVID-19-Infektion assoziiert (114).

Bei Chen et al. hat sich gezeigt, dass bei Frauen, die mit schwerer Pneumonie intensivmedizinisch betreut wurden, ein erhöhtes MPV mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko assoziiert war (2). In unserer vorliegenden Studie lag kein signifikanter Unterschied des Mittleren Plättchenvolumens zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht vor ($p=0,24$).

In unserer Studie wird der schwere Verlauf durch Aufnahme auf Intensivstation und/oder Tod definiert. In anderen Arbeiten, die den Schweregrad der COVID-19-Infektion untersuchten, wurden verschiedene Outcome-Definitionen gewählt wie Nicht-Überleben, Aufnahme auf Intensivstation, Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, respiratorisches Versagen oder ARDS (75,115). Bei der Studie von Giusti et al. wurde das MPV jeweils für Überlebende vs. Nicht-Überlebende und moderater Verlauf vs. Schwerer Verlauf (Intensivstation) untersucht. Sowohl bei PatientInnen mit einem schweren Verlauf als auch bei solchen, die verstorben sind, lagen am Tag der Aufnahme signifikant höhere MPV-Werte vor. Das könnte dafür sprechen, dass die Einteilung des schweren Verlaufs in unserer Studie sinnvoll gewählt wurde. Die Studie von Giusti et al. hat einen Grenzwert mit der höchsten Spezifität und Sensitivität für den Endpunkt „schwerer Verlauf“ mit 10,6 fL berechnet und einen Grenzwert von 11,9 fL für den Endpunkt „Tod“ (91). Die MPV-Mittelwerte in unserer Studie liegen unter den von Giusti et al. verwendeten Grenzwerten.

Es ist von Relevanz, nicht nur für verstorbene, sondern auch für jene PatientInnen, die intensivmedizinisch betreut werden mussten, prognostische Marker zu identifizieren. Aufgrund begrenzter Anzahl an Intensivbetten in verschiedenen Regionen und Phasen

der Pandemie, kann es zur Unterstützung der Planung wichtig sein, PatientInnen, die vermutlich im Verlauf der Infektion einen Platz auf Intensivstation benötigen, frühzeitig zu identifizieren. Hinzu kommt, dass PatientInnen, die überleben, aber auf Intensivstation behandelt werden, eine schlechtere Prognose unter anderem aufgrund von Intubationskomplikationen und Medikamentennebenwirkungen haben als normalstationär behandelte PatientInnen (116). Daher ist es wichtig, PatientInnen, die zwar Symptome zeigen, aber noch nicht schwerer erkrankt sind, frühzeitig zu identifizieren, um bei ihnen die bestmögliche Therapie rasch einzuleiten. Es gibt bereits antivirale Medikamente, bei denen nur ein früher Einsatz zu Beginn der Infektion sinnvoll ist. Diese Medikamente können bei PatientInnen mit Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf eingesetzt werden, wenn der Symptombeginn vor <5-7 Tage war (117). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten KlinikerInnen veranlassen, bei PatientInnen, die sich bei Aufnahme mit einem erhöhten mittleren Plättchenvolumen präsentieren und keine Risikofaktoren haben, frühzeitig mit diesen genannten Medikamenten zu therapieren.

Zur Gruppe mit schwerem Verlauf wurden auch PatientInnen gezählt, die gestorben sind, aber nicht auf Intensivstation betreut wurden. Dabei handelte es sich um ältere, vorerkrankte PatientInnen mit PatientInnenverfügung, die eine intensivmedizinische Therapie ablehnten bzw. diese aufgrund des Allgemeinzustandes nicht mehr indiziert war. Möglicherweise hätten sich deren MPV-Werte unter intensivmedizinischer Therapie anders verhalten, denn wie bereits bei Comer et al. beschrieben, könnte eine Antikoagulationstherapie das MPV beeinflussen (101). Auch für Nicht-steroidale Antirheumatika ist bekannt, dass sie das MPV beeinflussen können (89). In dem Fehlen der Informationen über die Medikation der PatientInnen ist ein Nachteil in der retrospektiven Datenerhebung zu erkennen. Für zukünftige Studien kann es daher sinnvoll sein, die Medikation der PatientInnen und im Speziellen solche, die antikoagulatorisch wirkt oder Einfluss auf die Thrombozyten hat, zu bestimmen und die Kohorte aufzuteilen in PatientInnen, die versterben und solche, die überleben, aber eine Intensivtherapie benötigen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass das MPV einen guten Marker für einen unerwünschten klinischen Verlauf darstellt und einen noch besseren Prognosewert für das Mortalitätsrisiko besitzt (75).

Schlussfolgerung

Das Mittlere Plättchenvolumen war am Tag der Aufnahme signifikant höher bei PatientInnen, die einen schweren Verlauf (Behandlung auf Intensivstation/ Tod) erlitten. Das deckt sich mit der aktuellen Studienlage (75).

Das Mittlere Plättchenvolumen ist ein kostengünstiger Laborwert, welcher routinemäßig bei der Blutentnahme in der Notaufnahme und im Verlauf bestimmt wird. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie und bereits vorliegender Studien, hat er das Potenzial, unterstützend am Tag der Aufnahme als prognostischer Marker für das Risiko eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Infektion zu dienen.

Die Ergebnisse der Studie könnten KlinikerInnen dabei unterstützen, neben bereits etablierten Scoring-Systemen mit dem Mittleren Plättchenvolumen einen zusätzlichen Laborwert zu nutzen, um PatientInnen, bei denen die Gefahr eines schweren Verlaufs besteht, am Tag der stationären Aufnahme zu erkennen.

Um das MPV als prognostischen Marker während des stationären Verlaufs verwenden zu können, sollte in weiteren Arbeiten mit einer größeren Anzahl an PatientInnen der Laborwert untersucht werden, um Validität und Reliabilität der Studie zu erhöhen. Die Medikation und Risikofaktoren, die das MPV beeinflussen, sollten dann genauer betrachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, u. a. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26. Mai 2020;323(20):2052–9.
2. Chen J, Y L, Y Z, Y T, Y W, Z W. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. *Mediators Inflamm* [Internet]. 6. August 2020 [zitiert 20. April 2021];2020. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5su00e8.han.medunigraz.at/32587473/>
3. Tajareernmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016:4370834.
4. Verdoia, Monica et al. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study - ScienceDirect. [zitiert 6. Juni 2022]; Verfügbar unter: <https://www-1sciencedirect-1com-10013b5dw00de.han.medunigraz.at/science/article/pii/S0049384816300780?via%3Dihub>
5. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, u. a. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. Dezember 2004;15(8):475–8.
6. Rief P, Raggam RB, Avian A, Hafner F, Sareban M, Wehrschoetz M, u. a. Low mean platelet volume is associated with critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease. *Sci Rep*. 30. April 2018;8:6718.
7. Wang X, Cui MM, Xu Y, Liu L, Niu Y, Liu T, u. a. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 15. September 2017;8(40):68115–22.
8. Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, Uchinaka E, Morimoto M, Hanaki T, u. a. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC Surg*. 6. Januar 2021;21(1):8.
9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [zitiert 28. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int>
10. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung [Internet]. [zitiert 19. Juli 2022]. Verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html;jsessionid=5E56D0E9BBAF8B95D75C288E599A9A3D.internet101

11. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* Oktober 2020;99:496–504.
12. Hong LZ, Shou ZX, Zheng DM, Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 19. März 2021;1–9.
13. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, Benito N de. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* [Internet]. 1. August 2020 [zitiert 25. April 2021];58. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30262-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30262-0/abstract)
14. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* August 2020;45(8):100618.
15. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* Januar 2021;176:106239.
16. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, u. a. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* Juni 2020;295(3):715–21.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25. August 2020;324(8):782–93.
18. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [Internet]. [zitiert 8. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html
19. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, u. a. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *The BMJ.* 22. Mai 2020;369:m1985.
20. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it „typical“ ARDS? *Crit Care Lond Engl.* 6. Mai 2020;24(1):198.
21. ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium). 13. Juli 2020;34.

22. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team null. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 21. Februar 2020;2(8):113–22.
23. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, u. a. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* Juni 2020;92(6):577–83.
24. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, u. a. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 1. Mai 2020;94:91–5.
25. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, u. a. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Juli 2020;5(7):667–78.
26. Huang DQ, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, u. a. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes. *J Med Virol* [Internet]. 13. August 2020 [zitiert 20. April 2021]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436673/>
27. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, u. a. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Juli 2020;180(7):1–11.
28. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* Juni 2020;65(5):533–46.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, u. a. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 28. März 2020;395(10229):1054–62.
30. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, u. a. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* Juni 2021;21(6):e149–62.
31. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, u. a. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health

Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 12. Mai 2020;75(18):2352–71.

32. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, u. a. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* April 2020;8(4):420–2.

33. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, u. a. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* Oktober 2012;38(10):1573–82.

34. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Herold Innere Medizin* 2019. In S. 339.

35. Akutes Lungenversagen (ARDS) - DGIM Innere Medizin - eMedpedia [Internet]. [zitiert 5. Juni 2022]. Verfügbar unter:

https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/akutes-lungenversagen-ards?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_357

36. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, u. a. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN), der Gesellschaft für Virologie (GfV), des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGInf). *Pneumologie.* September 2021;75(09):665–729.

37. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, u. a. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *The BMJ.* 9. September 2020;370:m3339.

38. Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C, Joest M, Kreuter M, Wirtz H, u. a. Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic Statement of the German Respiratory Society with the

- Support of the German Association of Chest Physicians. *Respiration*. März 2022;101(3):307–20.
39. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, u. a. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. Dezember 2020;588(7837):315–20.
40. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*. 6. Juli 2020;22(7):1120–6.
41. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, Grafeneder J, Schmitz S, Kraker S, u. a. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PloS One*. 2021;16(7):e0255154.
42. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness—Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health*. September 2020;67(3):362–8.
43. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, u. a. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*. 17. November 2020;173(10):773–81.
44. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 14. Mai 2020;21(2):1470320320926899.
45. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. September 2020;8(9):782–92.
46. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, u. a. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. Dezember 2020;22(12):2205–15.
47. Liang C, Zhang W, Li S, Qin G. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 11. Juni 2021;156(11):547–54.
48. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 30. März 2020;cvaa078.
49. Smolderen KG, Lee M, Arora T, Simonov M, Mena-Hurtado C. Peripheral Artery Disease and COVID-19 Outcomes: Insights from the Yale DOM-CovX Registry. *Curr Probl Cardiol*. 7. Oktober 2021;101007.

50. Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 26. März 2021;100(12):e24971.
51. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, u. a. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*. 27. August 2021;19:212.
52. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 19. Dezember 2020;36(1):87–94.
53. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 1. Juni 2020;15(4):385–9.
54. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, u. a. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. März 2020;21(3):335–7.
55. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 22. Juni 2020;10.5694/mja2.50674.
56. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, u. a. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 2022;98.
57. Verstehen von Medizinischen Tests und Testergebnissen - Spezielle Fachgebiete - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [zitiert 22. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de/profi/spezielle-fachgebiete/klinische-entscheidungsfindung/verstehen-von-medizinischen-tests-und-testergebnissen>
58. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, u. a. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. Januar 2021;31(1):1–10.
59. Henry et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis - PubMed [Internet]. [zitiert 22. April 2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b591035d.han.medunigraz.at/32286245/>
60. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, u. a. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med*. Juni 2021;26(3):107–8.

61. Chu K, Alharahsheh B, Garg N, Guha P. Evaluating risk stratification scoring systems to predict mortality in patients with COVID-19. *BMJ Health Care Inform.* 14. September 2021;28(1):e100389.
62. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, u. a. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol.* November 2020;5(11):1–7.
63. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol.* 2021;88(1):15–27.
64. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost.* Juli 2020;4(5):731–6.
65. Behrends, J., Bischofberger, J. *Duale Reihe- Physiologie.* 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2017;
66. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in lung biology. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:569–91.
67. de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle.* 15. Mai 2011;10(10):1582–9.
68. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood.* 1. Mai 2014;123(18):2759–67.
69. Lee JH, Park M, Han S, Hwang JJ, Park SH, Park SY. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS ONE [Internet].* 11. Dezember 2018 [zitiert 27. April 2021];13(12). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289458/>
70. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol.* Oktober 2015;8(5):555–7.
71. Robba C, Battaglini D, Ball L, Valbusa A, Porto I, Della Bona R, u. a. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med.* 3. Januar 2021;10(1):140.
72. Mezger M, Nording H, Sauter R, Graf T, Heim C, von Bubnoff N, u. a. Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol.* 26. Juli 2019;10:1731.
73. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 10. Juni 2013;201(6):785–96.

74. Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hämostaseologie*. 2014;34(01):54–62.
75. Lippi G, Henry BM, Favaloro EJ. Mean Platelet Volume Predicts Severe COVID-19 Illness. *Semin Thromb Hemost*. Juni 2021;47(04):456–9.
76. Gerd Herold und Mitarbeiter. Herold Innere Medizin 2019. In: Herold Innere Medizin 2019. S. 324.
77. Violi F, Cammisotto V, Pignatelli P. Thrombosis in Covid-19 and non-Covid-19 pneumonia: role of platelets. *Platelets*. :1–9.
78. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, Manni G, Pang CJ, Clancy L, u. a. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun*. 16. April 2019;10:1780.
79. CBC (Complete Blood Count) [Internet]. [zitiert 2. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/rhandbook/test299.html
80. Tajarenuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2016 [zitiert 26. April 2021];2016. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757676/>
81. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med*. Februar 1983;101(2):205–13.
82. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.
83. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, u. a. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 25. November 2015;114(6):1299–309.
84. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. Dezember 2016;27(8):722–8.
85. Kisacik, Bunyamin. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 1. Mai 2008;75(3):291–4.

86. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Demir M, u. a. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J*. Oktober 2015;9(4):403–8.
87. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, Almozni-Sarafian D, Swarka M, Beberashvili I, u. a. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med*. 30. Oktober 2017;17(1):137.
88. Daniels S, Wei H, van Tongeren M, Denning DW. Are platelet volume indices of clinical use in COVID-19? A systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 18. Oktober 2022;9:1031092.
89. Duran M, Uludağ Ö. Can Platelet Count and Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Be Used as a Prognostic Factor for Mortality in Intensive Care Unit? *Cureus*. 12(11):e11630.
90. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 31. Oktober 2020;35(1):e23607.
91. Giusti B, Gori AM, Alessi M, Rogolino A, Lotti E, Poli D, u. a. Sars-CoV-2 Induced Coagulopathy and Prognosis in Hospitalized Patients: A Snapshot from Italy. *Thromb Haemost*. August 2020;120(8):1233–6.
92. Bertolin AJ, Dalçóquio TF, Salsoso R, de M. Furtado RH, Kalil-Filho R, Hajjar LA, u. a. Platelet Reactivity and Coagulation Markers in Patients with COVID-19. *Adv Ther*. 2021;38(7):3911–23.
93. Beyan C, Beyan E. Mean platelet volume may not be a mortality marker in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med*. Juli 2022;57:199–200.
94. Lancé MD, van Oerle R, Henskens YMC, Marcus MAE. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements? *Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol*. September 2010;16(3):28–31.
95. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, u. a. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 4. September 2020;13:120.
96. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 27. Juni 2020;10.1002/jmv.26232.

- 97.Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1033–4.
- 98.Afsar N, Afroze IA, Tahniath H, Abid Z. Role of Mean platelet Volume as an adjunct in evaluation of acute inflammation. *Ann Pathol Lab Med.* 1. September 2017;4(4):A466-469.
- 99.Zaid Y, Puhm F, Allaeyes I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, u. a. Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res.* 6. November 2020;127(11):1404–18.
- 100.Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, u. a. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 10. September 2020;136(11):1317–29.
- 101.Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, u. a. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol.* 17. Februar 2021;19(2):e3001109.
- 102.Jakobs K, Reinshagen L, Puccini M, Friebel J, Wilde ACB, Alsheik A, u. a. Disease Severity in Moderate-to-Severe COVID-19 Is Associated With Platelet Hyperreactivity and Innate Immune Activation. *Front Immunol.* 11. März 2022;13:844701.
- 103.Middleton EA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases. *Physiol Rev.* Oktober 2016;96(4):1211–59.
- 104.Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost JTH.* August 2020;18(8):2071–2.
- 105.Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 25. August 2020;324(8):799–801.
- 106.Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, Lin LH, Black M, Cotzia P, u. a. Platelet and Vascular Biomarkers Associate With Thrombosis and Death in Coronavirus Disease. *Circ Res.* 11. September 2020;127(7):945–7.
- 107.Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol.* 2020;190(1):e29–33.

- 108.Lanini S, Montaldo C, Nicastri E, Vairo F, Agrati C, Petrosillo N, u. a. COVID-19 disease—Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study. *PLoS ONE*. 28. Dezember 2020;15(12):e0244129.
- 109.Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, u. a. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 16. April 2020;1–7.
- 110.Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. August 2020;40(3):264–9.
- 111.Durmus Kocak N, Oruc O, Boga S, Acar C, Kavas M, Aydogan Eroglu S, u. a. Use of Radiology, D-Dimer, and Mean Platelet Volume Combination as a Prognostic Marker in Hospitalized Coronavirus Disease-19 Patients. *Front Med*. 3. Februar 2022;8:788551.
- 112.Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, u. a. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*. 1. April 2021;96(4):471–9.
- 113.Reangvilaikul T, Udompongpaiboon P, Vattanavanit V. Predicting acute respiratory distress syndrome in influenza pneumonia patients using delta mean platelet volume. *BMC Pulm Med*. 7. Dezember 2021;21:405.
- 114.Ozder A. A novel indicator predicts 2019 novel coronavirus infection in subjects with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. August 2020;166:108294.
- 115.Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1. Juli 2020;58(7):1021–8.
- 116.Larsen R. Endotracheale Intubation, Larynxmaske und Larynxtubus. *Anästhes Intensivmed Für Fachpflege*. 14. Juni 2016;103–38.
- 117.Fachgruppe COVRIIN Am Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion. 10. Februar 2022 [zitiert 3. Juni 2022]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/9400.6>