

Aus dem BG-Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse von Patient*innen mit SARS-CoV-2-
Infektion oder Covid-19 – Vascular Endothelial Growth Factor
als möglicher prognostischer Biomarker

Retrospective analysis of patients with SARS-CoV-2-infection
or Covid-19 - Vascular Endothelium Growth Factor as potential
prognostic biomarker

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Josuttis
aus Kassel

Datum der Promotion: 30.11.2023

Kurzhinweis auf eingereichte Teilergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 13.07.2023 unter dem Titel „Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as potential biomarker for Covid-19-severity“ von den Autor*innen David Josuttis, Christian Schwedler, Guido Heymann, Denis Gümbel, Marc Dominik Schmittner, Marianne Kruse und Berthold Hoppe im Journal of Intensive Care Medicine online (vor Drucklegung) veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Corona-Virus-Ausbruch seit 2019	9
1.2 SARS-CoV-2-Infektion	10
1.3 Manifestationen von Covid-19.....	15
1.4 Therapeutische und supportive Maßnahmen.....	19
1.5 Risikofaktoren und Biomarker für schwere Verläufe	22
1.6 VEGF	24
1.7 Fragestellung	28
2. Methoden	29
2.1 Studienbedingungen und Patient*innenkohorte.....	29
2.2 Ablauf der Datenextraktion.....	29
2.3 Variablen	30
2.4 Diagnostisches Vorgehen	31
2.5 Statistische Auswertung.....	33
3. Ergebnisse	34
3.1. Charakteristika der Studienkohorte.....	34
3.2. Einflussfaktoren auf VEGF-Konzentration	40
3.3. VEGF als möglicher Prädiktor für Erkrankungsschwere bei Covid-19.....	45
4. Diskussion	58
4.1 VEGF-Bestimmung	58
4.2 Einflussfaktoren auf die VEGF-Konzentration bei Aufnahme	59
4.3 VEGF und Erkrankungsverläufe	61
4.4 Repräsentativität der Studienkohorte.....	67
4.5 Limitationen.....	68
4.6 Fazit und Ausblick.....	69
5. Literaturverzeichnis	72
Eidesstattliche Erklärung.....	84
Lebenslauf.....	85
Publikationsliste.....	86
Danksagung	86
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abb 1.2a: Elektronenmikroskopische Aufnahme des SARS-CoV-2-Virus	11
Abb 1.2b: Schematische Darstellung der intrazellulären Replikation des SARS-CoV-2-Virus	13
Abb 1.6a: Schematische Darstellung des Hypoxie-Sensor-Mechanismus von Hypoxia-Induced-Factor (HIF- α).	24
Abb 3.1a: Häufigkeitsverteilung der Zeitpunkte der VEGF-Bestimmung nach Aufnahme.	34
Abb 3.1b: Intensivmedizinische Scores und Mortalität	39
Abb 3.2a: Streudiagramm der VEGF-Konzentration [pg/ml]	41
Abb 3.2b: Streudiagramm der VEGF-Konzentration [pg/ml]	42
Abb 3.3a: Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Konzentration [pg/ml] aufgetragen gegen Behandlungsdauer [Tage].	45
Abb 3.3b: VEGF-Konzentrationen und Intensivpflichtigkeit bei Covid-19	47
Abb 3.3c: Verschiedene Laborparameter und Intensivpflichtigkeit bei Covid-19	48
Abb 3.3e: ROC-Analysen verschiedener Laborwerte für das Eintreten von Lungenversagen (ARDS)	49
Abb 3.3f: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Eintreten von Nierenversagen	50
Abb 3.3g: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Auftreten eines kardiozirkulatorischen Schocks.	51
Abb 3.3h: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Auftreten eines Delires.	52
Abb 3.3i: VEGF und APACHE-2-Score	53
Abb 3.3j: VEGF und Mortalität	55
Abb 3.3k: Verschiedene Laborwerte und Mortalität	56

Tabellenverzeichnis

Tab 2.4a: Parameter des verwendeten Laborprofils mit Messmethode	32
Tab 3.1a: Charakteristika der Studienkohorte insgesamt und Vergleich der Charakteristika von asymptomatisch SARS-CoV-2-Infizierten gegenüber Covid-19-Erkrankten.	36
Tab 3.1b: Überblick über verschiedene Biomarker bei Aufnahme innerhalb der gesamten Studienkohorte und Vergleich zwischen SARS-CoV-2-Positiven mit und ohne respiratorische Symptomatik.	37
Tab 3.1c: Score-Ergebnisse der intensivmedizinisch behandelten Covid-19-Patient*innen	38
Tab 3.2.a: VEGF-Konzentration in Abhängigkeit von Geschlecht bzw. Vorerkrankungen	40
Tab 3.2b: Lineares Regressionsmodell der klinischen Patient*innencharakteristika für die abhängige Variable VEGF-Konzentration.	43
Tab 3.2c: Lineares Regressionsmodell ausgewählter Laborparameter für die abhängige Variable VEGF-Konzentration.	43
Tab 3.2d: Gemeinsames Regressionsmodell für die Abhängigkeit der VEGF-Konzentration von den klinisch bzw. apparativ erhobenen und laboranalytisch signifikant korrelierenden Parametern.	44
Tab 3.3a: Charakteristika von intensivpflichtigen und normalstationsfähigen Covid-19-Erkrankten	46
Tab 3.3b: Charakteristika von verstorbenen und überlebenden Covid-19-Erkrankten.	54
Tab 3.3c: Berechnung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene klinische Outcomes	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTT-1	Adaptive Covid-Treatment-Trial
AKI	Acute Kidney Injury
APACHE-2-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2 Score
ARDS	Acquired respiratory distress syndrome
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel
BMI	Body Mass Index
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbant Assay
FIO ₂	Fraktion des inspirierten Sauerstoffs
G-DRG	German Diagnosis-related-groups
Gpt/l	Giga-Partikel pro Liter
HIF- α	Hypoxia-induced-Factor- α
ICM	Integrated Care Manager
IL	Interleukin
kat	Katal
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDH	Laktatdehydrogenase
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
mg	Milligramm
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
pg	Pikogramm
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
PIGF	Placental Growth Factor
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Curves
ROS	Reactive Oxygen Species
SAPS-2	Simplified Acute Physiology Score 2
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard Deviation (Standabweichung)
SpO ₂	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TMRPSS2	transmembrane protease serine subtype 2
TNF- α	Tumor-Necrosis Factor α
ukb	Unfallkrankenhaus Berlin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Einleitung:

Das SARS-CoV-2-Virus löst Covid-19 aus. Als Pathomechanismus wird eine übersteuerte Immunantwort auf die virale Replikation, insbesondere mit entzündlicher Beteiligung von Endothel und konsekutiver mikrovaskulärer Dysfunktion in der Lungenstrombahn sowie Koagulopathie beobachtet. Das Spektrum der Erkrankungsschwere reicht von asymptomatischer Infektion bis hin zum schweren Lungenversagen (ARDS).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) vermittelt proangiogene und endothelmodulierende Wirkungen und wird unter hypoxischen und proinflammatorischen Bedingungen verstärkt gebildet. Ziel dieser Arbeit ist, zu überprüfen, inwiefern sich das VEGF-Level bei verschiedenen Verlaufsformen von SARS-CoV-2-Infektionen unterscheidet und ob es zur Risikostratifizierung geeignet sein könnte.

Methoden:

Es erfolgte ein retrospektives Screening der im Unfallkrankenhaus Berlin behandelten Patient*innen mit dokumentierter SARS-CoV-2-Infektion im Jahr 2020. Eingeschlossen wurden diese, wenn mindestens eine VEGF-Messung vorlag. Zusätzlich hierzu wurden weitere Laboranalyte sowie klinische Parameter des Erkrankungsverlaufes inklusive Scores der Erkrankungsschwere, wie etwa APACHE-2, im Rahmen einer explorativen Datenanalyse mit den VEGF-Messwerten in Beziehung gesetzt.

Ergebnis:

Es wurden 167 SARS-CoV-2-positive Personen eingeschlossen, wovon 139 an Covid-19 erkrankt waren. Die VEGF-Konzentration war in der Covid-19-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der asymptomatischen Infizierten, während sich die Mortalität zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied. In multivariater Analyse zeigte sich die VEGF-Konzentration assoziiert mit geringer Sauerstoffsättigung bei Aufnahme sowie der Leukozytenzahl und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR).

VEGF war bei den intensivpflichtigen Covid-19-Patient*innen signifikant höher als bei Normalstationsfähigen. APACHE-2 eignete sich zur Vorhersage von Versterben. Patient*innen mit hohen Score-Werten wiesen signifikant höhere VEGF-Konzentrationen bei Aufnahme auf. Die ROC-Analytik ergab, dass insbesondere das Auftreten von Organinsuffizienzen wie ARDS, Schock oder Nierenversagen (nicht jedoch Delir) zuverlässiger durch VEGF als durch andere Laboranalyte vorhergesagt werden konnte. Verstorbene waren älter, öfter an Hypertonus und Diabetes vorerkrankt und wiesen niedrigere SpO₂-Werte bei Aufnahme auf. VEGF war in dieser

Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (637 vs. 389 pg/ml, $p = 0,041$) und sagte die Mortalität ähnlich gut wie etablierte Marker voraus.

Diskussion:

Trotz der Limitationen als retrospektive Arbeit kann VEGF einen guten Beitrag zur Risikostratifizierung bei COVID-19 Patient*innen etwa in der Vorhersage von Intensivpflichtigkeit, Mortalität, sowie der Entstehung bestimmter Organinsuffizienzen leisten und sollte als zusätzlicher prognostischer Parameter und in Bezug auf eine potentielle pathogenetische Rolle bei Covid-19 weiter untersucht werden.

Abstract

Introduction:

SARS-CoV-2-virus spread worldwide and causes Covid-19 which mostly manifests as a lung disease. It is characterized by immunological responses to viral replication and coherent with endotheliitis, microvascular disturbance of lung vasculature and coagulopathy. Disease severity varies between asymptomatic infection and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a proangiogenic mediator which regulates endothelial changes. It is induced by proinflammatory signaling and hypoxia. We sought to determine whether VEGF-levels are different in SARS-CoV-2-infections of different disease course or severity and whether VEGF might be useful in risk stratification.

Methods:

After retrospective screening of all SARS-CoV-2-positive patients in Unfallkrankenhaus Berlin in 2020 we included those with documented VEGF-measurement. We recorded further laboratory values and clinical parameter including intensive care severity scores like APACHE-2. An exploratory data analysis was performed to detect possible relations between VEGF-level and clinical disease features.

Results:

We included 167 SARS-CoV-2-positive patients of which 139 suffered from Covid-19. Between the groups of respiratorily asymptomatic vs symptomatic patients mortality did not differ but VEGF was significantly higher in the patient group with respiratory symptoms. Multivariant regression analysis revealed that VEGF was associated with lower oxygen saturation on admission and with white blood cell count and neutrophil-lymphocyte-ratio (NLR).

71 of the Covid-19-patients had to be treated in the intensive care unit (ICU). VEGF was significantly higher in the patient group treated in ICU than in those being admitted to normal wards. APACHE-2 correlated with mortality and patients with high score values showed higher VEGF-concentrations on admission. ROC-analytic revealed that the occurrence of organ dysfunctions like lung failure, shock or acute kidney injury (but not delirium) could be predicted by VEGF more precisely than other laboratory values.

Patients who died were older, suffered more frequently from hypertension or diabetes and showed lower oxygen saturation on admission. VEGF was significantly higher in this group compared to survivors (637 vs. 389 pg/ml, $p = 0,041$) and predicted mortality with same accuracy as established markers.

Discussion:

Even though there are several limitations to this retrospective study it revealed that in Covid-19 patients VEGF can contribute to the prediction of necessity of intensive care, mortality and the prediction of ARDS, kidney injury or shock. Its use in risk stratification of Covid-19 and potential pathogenetic involvement should be further investigated.

1. Einleitung

1.1 Corona-Virus-Ausbruch seit 2019

Im Dezember 2019 tauchte in der Hauptstadt der chinesischen Provinz Hubei erstmalig eine neuartige Lungenerkrankung auf, deren Auftreten zügig in Verbindung mit dem Besuch eines Tier-Marktes in Wuhan gebracht werden konnte. Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zu bekannten viralen Pneumonien wurde der Verdacht geäußert, dass es sich um eine Infektionskrankheit, verursacht durch ein neues Virus, handeln könnte. Nach erfolgreicher Sequenzierung des isolierten Erregers konnte festgestellt werden, dass es sich um eine neue Coronavirus-Spezies aus der Familie der Coronaviridae handelt (Zhu et al., 2020).

Bisher waren 39 verschiedene Coronavirus-Spezies bekannt, die Fledermäuse, Kühe, Kamele und Zibetkatzen als Wirte nutzen. Aus dieser Familie sind sechs zoonotische Spezies bekannt, welche einen Interspeziesprung vollzogen haben und humanpathogen sind (Shuo et al., 2016). Die Virus-Varianten 229E, OC43, NL63 und HKU1 lösen im Menschen überwiegend leichte, erkältungsartige Symptome aus, zwei andere Coronavirus-Varianten rufen schwere Atemwegserkrankungen hervor. Das *severe acute respiratory syndrom corona virus* (SARS-CoV) nahm von November 2002 bis Mitte 2003 eine epidemische Entwicklung (Shuo et al., 2016). Insgesamt erkrankten in 37 Ländern oder Regionen 8273 Menschen. Die klinische Präsentation beinhaltete neben Myalgien, Fieber, unproduktivem Husten und Unwohlsein auch schwere Verläufe mit Lungenversagen und Nieren- sowie Gehirninfectionen. Die Mortalität betrug 9 %. Das *middle east respiratory syndrome corona virus* (MERS-CoV) wurde 2012 erstmalig in Saudi-Arabien nachgewiesen. Seitdem wurden auf der arabischen Halbinsel vereinzelt MERS-CoV-Infektionen nachgewiesen, sodass von einer Endemie auszugehen ist. Die Erkrankung zeigt sich ähnlich wie das durch SARS-CoV ausgelöste Syndrom, verläuft jedoch schwerer. Bis zu 36 % der Erkrankten versterben (Shuo et al., 2016).

Das in Wuhan nun neu aufgetretene Virus unterschied sich in Genom und Proteinbesatz von den bisher bekannten Species innerhalb der Coronavirus-Familie, sodass zunächst die Bezeichnung *2019-novel-Coronavirus* (2019-nCoV) gewählt wurde. Im März 2020 wurde durch die Coronaviridae Study Group des International Committee of Taxonomy of Viruses die Entscheidung getroffen, den Erreger in SARS-CoV-2 umzubenennen. Die korrespondierende Erkrankung wird als *Corona Virus Disease 2019* (abgekürzt Covid-19) bezeichnet (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020).

Trotz lokaler Containment-Maßnahmen konnte eine Ausbreitung der Infektion auf weite Teile der Welt nicht verhindert werden. Am 11.03.2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation die zunächst als epidemisch eingeschätzte Erkrankung zur weltweiten Pandemie (Ghebreyesus, 2020).

Es handelt um die fünfte Pandemie seit dem Beginn des letzten Jahrtausends. Bei den vier vorherigen handelte es sich um Ausbreitungen von Influenzaviren, begonnen mit der Spanischen Grippe (H1N1) in 1918, über die asiatische Grippe (H2N2) in 1957, die Hong Kong Grippe (H3N2) begonnen im Jahr 1968 bis zur pandemischen Grippe (H1N1) 2019 (Liu et al., 2020).

Am 28.01.2020 wurde der erste deutsche Patient positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Mitte März war das Robert-Koch-Institut veranlasst, die Einschätzung des Infektionsgeschehens auf eine „hohe Gefährdung“ zu ändern. Im weiteren Verlauf sahen sich Bundes- und Landesregierungen gezwungen, Eindämmungsmaßnahmen mit weitreichenden Einschränkungen des öffentlichen Lebens zu treffen. Es zeigte sich fortan ein wellenartiger Verlauf mit zwischenzeitlich erheblicher Zunahme der Inzidenz (European Center of Disease Prevention and Control, 2022).

An verschiedenen europäischen Orten (etwa in der norditalienischen Stadt Bergamo) kam es zwischenzeitlich aufgrund von lokalen Ausbruchsgeschehen zur Überlastung des Gesundheitssystems mit katastrophalen Zuständen. Dies veranlasste die Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeinsam mit vielen weiteren Fachgesellschaften in Vorbereitung auf eine denkbare Notwendigkeit zur Triage, Leitlinien-Empfehlungen zur ethisch fundierten Ressourcenallokation in der Intensivmedizin zu erarbeiten (Marckmann et al., 2020).

In Berlin wurde ein Konzept der Zuweisungsstrategie für Covid-19-Patient*innen und der spezifischen Zuständigkeit von lokalen Kliniken entwickelt. Glücklicherweise konnte durch die Eindämmungsmaßnahmen und die strukturierte und koordinierte Bettenverwaltung eine langfristige Überlastung der Intensivkapazitäten vermieden werden, auch wenn für die Mitarbeitenden im Gesundheitssystem eine erhebliche Pandemie-bedingte Mehrbelastung zu verzeichnen war (Wiesner et al., 2020).

1.2 SARS-CoV-2-Infektion

1.2.1 Charakteristika des Virions

Bei Coronaviren handelt es sich um behüllte, nicht-segmentierte Virionen, die eine Größe von 60-140 nm erreichen (Zhu et al., 2020).

Das SARS-CoV-2-Genom ist ein vergleichsweise großer RNA-Einzelstrang, der aus 19 903 Basen besteht. Es kodiert unter anderem für enzymatisch aktive Proteine, hierunter für vier verschiedene Proteasen sowie eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, die mit verschiedenen Polypeptiden und einer Helicase sowie Exonuclease einen funktionellen Komplex bildet, welcher für Transkription und virale RNA-Replikation essentiell ist (Mittal et al., 2020).

Am 3'-Terminus des SARS-CoV-2-Genoms befinden sich Code-Abschnitte für vier Strukturproteine, welche große Bedeutung für Virus-Wirtszellen-Interaktion sowie Virion-Struktur und -Stabilität besitzen. Das Membran-Glykoprotein (M) liegt in der viralen Membran und ist

gemeinsam mit dem kleinen Envelope-Protein (E) für die Stabilität des Virus-Partikels essentiell (Siu et al. 2008). Das Nucleocapsid-Protein (N) spielt außerdem eine Rolle bei der Verpackung des viralen Genoms in das helikale Ribonucleocapsid (Mittal et al., 2020).

Die Virushülle ist mit 9-12 nm großen Spike-Proteinen (S) besetzt, die sich in ähnlicher Form auch bei anderen Coronaviren finden lässt und die dem Viruspartikel eine charakteristische elektronenmikroskopische Morphologie geben. Dies führte in Anlehnung zur Sonnenkorona zur Benennung der Virusfamilie (siehe Abb 1.2a) (Zhu et al., 2020).

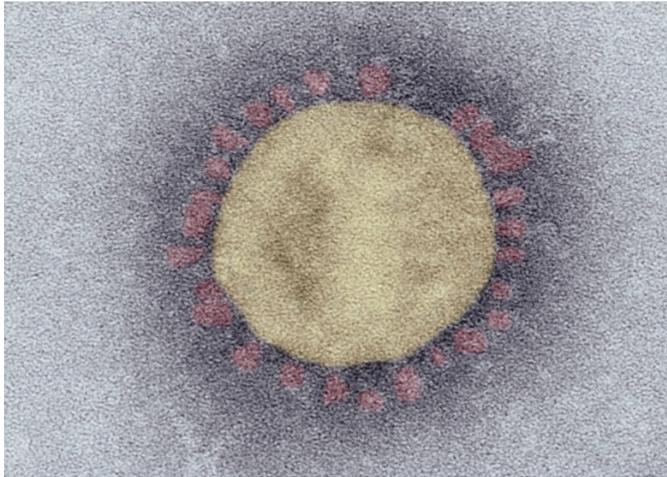


Abb 1.2a: Elektronenmikroskopische Aufnahme des SARS-CoV-2-Virus in Negativkontrastierung nachträglich koloriert, Quelle: Robert-Koch-Institut (2020) (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/EM/Aufnahmen/EM_Tab_covid.html, Abruf am 02.02.2021)

Diesem Spike-Protein kommt besondere Bedeutung als Pathogenitätsfaktor zu. Es handelt sich um ein Transmembranprotein, dessen ektope Domäne die Möglichkeit besitzt, mit wirtsseitigen Suszeptibilitätsfaktoren zu interagieren. Li et al. konnten bereits 2003 für SARS-CoV zeigen, dass die Infektiosität von der Interaktion des viralen S-Proteins mit dem humanen Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE-2) abhängig ist und eine Virusreplikation in vitro nur in ACE2-positiven Zelllinien beobachtet werden kann (Li et al., 2003). Bei großer Homologie der Rezeptorbindungsgebiete verwundert es nicht, dass Gleiches auch für das S-Protein von SARS-CoV-2 gilt.

Die folgenden Darstellungen zu Transmission und Pathophysiologie der SARS-CoV-2-Infektion beziehen sich auf die in 2020 in Deutschland vorherrschenden Virusvarianten vom Wildtyp B.

1.2.2 Transmission und Virusreplikation

Die Übertragung für SARS-CoV-2 findet zumeist respiratorisch statt. Feine, virionen-enhaltende Partikel entstehen beim Ausatmen, Husten, Niesen, Sprechen oder Singen. Diese werden nach ihrer Größe in Tröpfchen ($>5 \mu\text{m}$) oder Aerosole ($<5 \mu\text{m}$) eingeteilt, wobei Erstere abhängig von ihrer Ausstoßgeschwindigkeit innerhalb von wenigen Metern zu Boden fallen und Zweite für

längere Zeit in der Raumluft schweben. SARS-CoV-2-Transmission kann außerdem über Schmierinfektionen und direkten Kontakt stattfinden. Vereinzelt lassen sich Hinweise auf die Möglichkeit einer vertikalen Übertragung oder einer Ansteckung über Haustiere als Zwischenwirten finden. Fäkal-orale Transmission, hämatogene oder sexuelle Übertragungen sind nicht beschrieben und erscheinen vor dem Hintergrund der jeweils niedrigen Konzentration von vollständigen Viruspartikeln in den entsprechend relevanten Sekreten oder Kompartimenten als sehr unwahrscheinlich (Meyerowitz et al., 2021).

Das S-Protein initialisiert den Zellkontakt durch Bindung an ACE-2 sowie die Oberflächenprotease Transmembran-Protease-Serine-Subtyp-2 (TMPRSS2). Hierbei werden komplexe Konformationsänderungen der S-Protein-Untereinheiten S1 und S2 ausgelöst, welche die Fusion der Virusmembran mit der Membran der Wirtszelle einleitet und somit die zelluläre Infektion ermöglicht (Hoffmann et al., 2020 und Benton et al., 2020).

Respiratorisches Epithel trägt sowohl ACE-2 als auch TMPRSS2, wobei Erstes deutlich weniger exprimiert wird als TMPRSS2. Die stärkste ACE-2-Expression konnte im Nasen-Rachen-Epithel gezeigt werden, in geringerem Maße konnte dieses Protein auch auf anderen Atemwegsoberflächen nachgewiesen werden (Sungnak et al., 2020). Entsprechend kann im oberen Respirationstrakt die höchste Viruslast festgestellt werden. Im weiteren Verlauf kommt es in manchen Patient*innen zur absteigenden Infektion und der Invasion von den ACE-2-positiven Pneumozyten Typ II (Wölfel et al., 2020). Auch in Enterozyten, Endothelzellen, Myokardzellen und Nierenepithel konnte eine ACE-2-Expression nachgewiesen werden, was eine virale Involvierung der entsprechenden Organsysteme bei Covid-19 erklärbar macht (Sungnak et al., 2020).

Spike-Protein-abhängig wird eine Aufnahme des Viruspartikels ausgelöst und es findet eine Fusion der Virushülle mit der Zell- oder Endosomenmembran statt. Das Ribonucleosid wird dann im Zellinneren freigesetzt. Die virale Einzelstrang-RNA wird gleich nach intrazellulärer Freisetzung unter Verwendung des humanen Translationsapparats translatiert, sodass frühzeitig nach der Infektion Bestandteile für den viralen Replikase-Apparat gebildet werden können, die dann die Replikation des Virusgenoms vornehmen (V'kovski et al., 2021). Cytosolisch freigesetzte bzw. synthetisierte Proteine (N-Protein) bilden Komplexe mit dem replizierten Virusgenom (Nucleocapsid), andere strukturell relevante Proteine verbleiben nach Synthese in Vesikeln, entweder transmembranär, oder aber mit Membranbezug. Durch Internalisierung des Nucleocapsids in diese Vesikel entstehen die vollständigen Viruspartikel (siehe Abb 1.2b), die letztendlich durch Vesikel-Fusion mit der Zellmembran als Virionen nach extrazellulär freigesetzt werden (V'kovski et al., 2021).

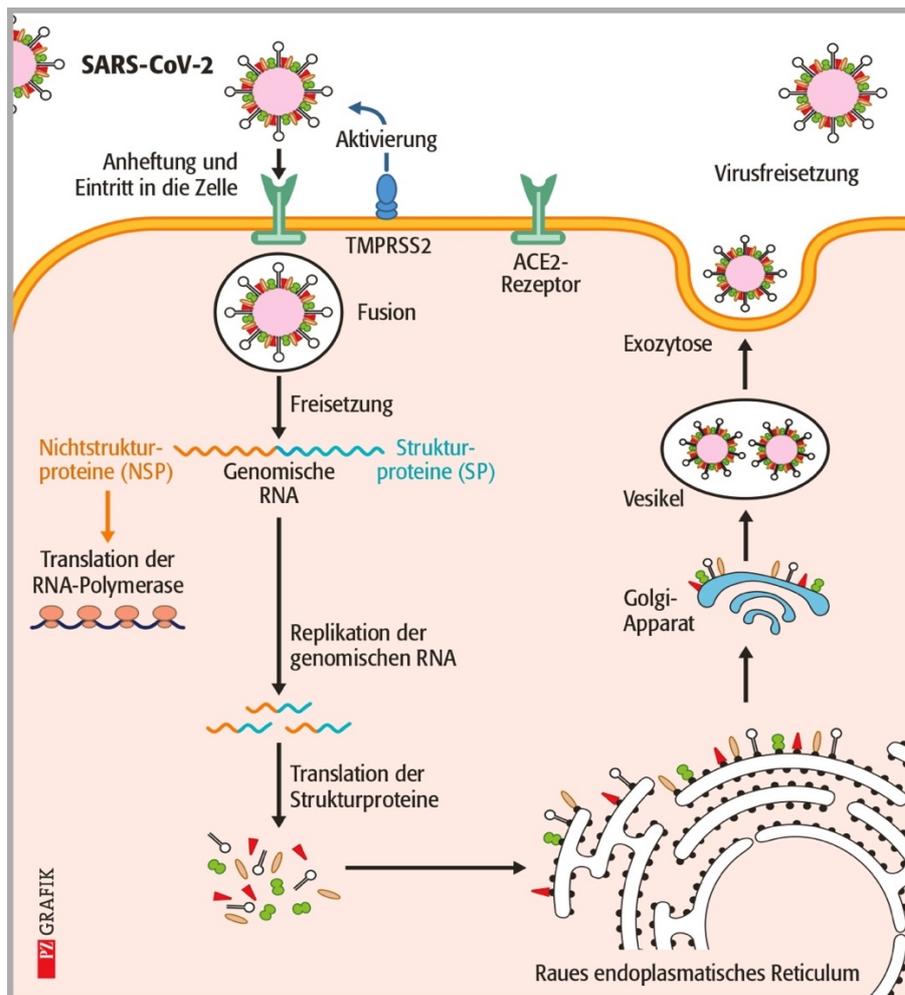


Abb 1.2b: Schematische Darstellung der intrazellulären Replikation des SARS-CoV-2-Virus mit freundlicher Genehmigung des Urhebers Stephan Spitzer, übernommen nach der Veröffentlichung der Pharmazeutischen Zeitung, Avoxa Mediengruppe (<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/coronavirus/>, Abruf am 10.02.2022)

1.2.3 Immunologische Wirtsantwort

Als RNA-Virus löst das SARS-CoV-2-Virus eine Reaktion des angeborenen Immunsystems via klassischer Mustererkennungsrezeptoren wie Toll-Like-Rezeptoren aus (Triggle et al., 2021). Die Ausschüttung von Zytokinen wie TNF-alpha, Interleukinen und Interferonen führt zu Auslösung von intrazellulären Abwehrmechanismen und zur Aktivierung des adaptiven Immunsystems (Triggle et al., 2021).

Die spezifischen Antikörper richten sich gegen virale Oberflächen-Proteine wie S und N und können neutralisierende antivirale Aktivität haben. CD4- und CD8-positive T-Zellen sowie natürliche Killerzellen entwickeln zusätzlich eine zytotoxische Wirkung gegen SARS-CoV-infizierte Wirtszellen (Frieman et al., 2008). Vergleichbares wird auch für SARS-CoV-2 angenommen.

Eine Vielzahl von Studien konnte ein proinflammatorisches Zytokinprofil bei Covid-19 Erkrankten nachweisen und eine Vergesellschaftung von erhöhten Entzündungsmediatoren im

Patient*innen-Blut mit einem schweren Erkrankungsverlauf nahelegen (siehe Kapitel 1.5). Es wurden verschiedene Hypothesen für die starke Immunogenität von SARS-CoV-2 entwickelt. Aufgrund der engen funktionellen Verschränkung der ACE-2-Rezeptor-exprimierenden Pneumozyten-Typ II mit dem angeborenen Immunsystem wird die Vermutung geäußert, dass ein viral induzierter Zelltod (Pyroptose) eine besonders starke Zytokinproduktion, insbesondere bei pulmonaler Infektion, hervorrufen könnte. Das Phänomen der dysregulierten Immunantwort wird als Zytokinsturm bezeichnet (Gustine and Jones, 2021).

Wie in einem Review von Retamozo et al. dargestellt, existieren verschiedene Multiorgan-Syndrome, welche mit der Covid-19-assoziierten Hyperinflammation Ähnlichkeiten aufweisen. So ist beispielsweise bei Kindern ein so genanntes *Pediatric Inflammatory Multiorgan Syndrom* (PIMS) beschrieben, welches erhebliche Ähnlichkeit zur Klinik des Kawasaki-Syndroms besitzt und einige Facetten der Klinik von Covid-19 zeigt. Bei Erwachsenen existiert eine deutliche Überlappung mit den klinischen, paraklinischen und laborchemischen Befunden der hämophagozytischen Lymphhistiozytose. Durch eine übersteuerte Immunreaktion erfolgt hier eine Überaktivierung von Makrophagen, welche dann zelluläre Blutbestandteile phagozytieren. Es entsteht ein intensivmedizinisch schwer zu beherrschendes Krankheitsbild mit Multiorganversagen und einer hohen Letalität von bis zu 50 % (Retamozo et al., 2021).

1.2.4 Endothelitis und Koagulopathie

Ein verbindendes pathologisches Element in den verschiedenen Covid-19-assoziierten Krankheitsbildern scheint eine Gefäßentzündung zu sein. Zuerst beschrieben Varga et al. in einigen schwer erkrankten Covid-19-Patient*innen eine direkte virale Infektion von Endothelzellen, welche mit ACE-2-Rezeptoren ausgestattet sind, und eine gefäßständige Immunantwort (Varga et al., 2020). Das proinflammatorische Zytokin-Profil führt zu einer chemotaktischen Attraktion von Monozyten, welche zum Beispiel durch Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) endotheliale Dysfunktionen hervorrufen können. Bei schwer kranken Covid-19-Patient*innen konnte im Serum eine erhöhte Konzentration von endothelialen Glykokalix-Fragmenten nachgewiesen werden, was als deutlicher Hinweis auf ein Funktionseinschränkung der vaskulären Homöostase gewertet wird (Stahl et al., 2020).

Die Störung der endothelialen Barriere führt über eine Expression von Gewebefaktor (tissue factor, TF) und ggf. über die Exposition subendothelialen Kollagens zu einer Gerinnungsaktivierung. Es ist auch eine direkte ACE2-abhängige Interaktion vom SARS-CoV-2-Spike-Protein mit Thrombozyten beschrieben, die eine gesteigerte Thrombozytenaggregation zur Folge hat (Zhang et al., 2020). Im Rahmen des Infektionsgeschehens aktivierte Monozyten exprimieren ebenfalls Gewebefaktor mit den bereits beschriebenen Konsequenzen. Außerdem tragen sie zusätzlich über P-Selectin-Interaktionen mit Thrombozyten zur Entstehung von

Thromben bei. Es wurden deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen von prokoagulatorischen Mediatoren wie von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen und Faktor VIII bei kritisch kranken Covid-19-Patient*innen nachgewiesen (Goshua et al. 2020). Die überaus starke Gerinnungsaktivierung ist weiterhin an regelmäßig stark erhöhten D-Dimeren zu erkennen (Tang et al., 2020). Viele der pathophysiologisch relevanten Prozesse der SARS-CoV-2-Wildtyp-Infektion hängen von endothelialer Infektion und Inflammation ab. Es besteht ein enger, wechselseitiger und bisher nicht im Detail verstandener Zusammenhang zwischen den angestoßenen proinflammatorischen und prokoagulatorischen Prozessen (Calabretta et al., 2021).

1.3 Manifestationen von Covid-19

1.3.1 Erkrankungsdefinition und Erregernachweis

Das Robert-Koch-Institut definiert Covid-19 als eine Kombination aus klinischem Bild sowie labordiagnostischem SARS-CoV-2-Nachweis. Das klinische Bild ist bestimmt als mindestens eines der folgenden Kriterien: akute respiratorische Symptome jeder Schwere, neu aufgetretener Geschmacks- und/oder Geruchsverlust oder krankheitsbedingter Tod. Der Labornachweis kann entweder per Erregeranzucht, Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) oder Antigen-Testung auf SARS-CoV-2 erfolgen (Robert-Koch-Institut, 2020a). Häufig verwendet wird die PCR, wobei eine Spezifität von ca. 95 % angenommen wird. Mithilfe der Real-Time-Quantifizierung kann eine semiquantitative Aussage zur Viruslast getroffen werden (Goudouris, 2021).

1.3.2 Pulmonale Manifestation

Das Bestehen einer akuten respiratorischen Symptomatik kann ebenfalls oder alternativ zur Dys- bzw. Anosmie erkrankungscharakteristisch für Covid-19 sein. Pulmonale Manifestationen sind die häufigste klinische Erscheinung einer SARS-CoV-2-Infektion und die häufigste Ursache für Krankenhausaufnahme und Versterben (Robert-Koch-Institut, 2020b).

Die große Lungenoberfläche und der Besatz von Typ-II-Pneumozyten mit ACE-2-Rezeptoren gelten als Faktoren für die besonderen pulmonalen Symptomausprägungen. Postmortale histopathologische Untersuchungen zeigten zahlreiche pulmonale Veränderungen wie Fibrinexsudation in Alveolen, die Ausbildung von hyalinen Membranen und Hyper- sowie Metaplasien von Typ-2-Pneumozyten. Die Entzündungsreaktion kann in Lungenpräparaten als Infiltration von Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten in Alveolen und im pulmonalen Interstitium nachvollzogen werden. In der Spätphase der Erkrankung können im Lungenpräparat Fibrosierungen beobachtet werden (Carsana et al., 2020). Es bestehen histopathologische Ähnlichkeiten zu anderen pulmonalen Virusinfektionen und Lungenversagen anderer Ursachen. Die Ausprägung der mikropathologischen Veränderungen korreliert mit der Beatmungsinvasivität, wobei eine Kausalität nicht abgeleitet werden kann. Ein histopathologisches Spezifikum der

Covid-19-Erkrankung ist die ausgeprägte mikrovaskuläre Thrombosierung mit Mikroangiopathie und dem Nachweis von mikrozirkulatorischen Perfusionsstörungen (Kommoss et al., 2020). Zusätzlich findet sich in Lungen von Covid-19-Patient*innen eine (zum Beispiel im Vergleich mit schwerer Influenza-Infektion) deutlich vermehrte Gefäßneubildung. Der vorherrschende Mechanismus scheint eine intussuszeptive Angiogenese, also die Aufspaltung bestehender Blutgefäße, zu sein (Ackermann et al., 2020).

Klinisch zeigt sich bei Covid-19 das Bild einer viralen Pneumonie, die Bandbreite der Erkrankungsschwere reicht von unproduktivem Husten bis hin zu schwerem Lungenversagen. Letzteres wird allgemein als *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) bezeichnet und ist als Erkrankungsentität von der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin im Jahr 2012 genau definiert worden. Für die Diagnosestellung eines ARDS wird das Vorliegen von respiratorischen Symptomen, welche innerhalb einer Woche nach einem spezifischen klinischen Ereignis neu aufgetreten bzw. progredient sind, gefordert. Außerdem muss ein radiologischer Nachweis von bilateralen pulmonalen Infiltrationen erbracht werden und eine führende kardiale Dekompensation als Ursache für pulmonales Ödem ausgeschlossen werden. Zusätzlich muss eine Einschränkung der Oxygenierung bestehen, diese wird mithilfe des Oxygenierungsindex (synonym: Horovitz-Index) bestimmt. Hierbei handelt es sich um das Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck in mmHg und inspiratorischem Sauerstoffanteil (FiO₂). Im ARDS liegt ein Oxygenierungsindex unter 300 mmHg vor, die Schweregradeinteilung des ARDS wird ebenfalls anhand dieses Indexwertes vorgenommen. Beim ARDS handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, welche katastrophale systemische Auswirkungen haben und sich zu einem Multiorgan dysfunktionssyndrom entwickeln kann (ARDS Definition Task Force, 2012).

Bei Covid-19-Patient*innen wird häufig das Phänomen beschrieben, dass klinisch relativ unauffällige und nicht dyspnoeische Patient*innen erhebliche Hypoxie in Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse zeigen. Dies wird als *happy hypoxia* oder *silent hypoxia* bezeichnet. Als eine mögliche Ursache wird angenommen, dass es begleitend zu mikrovaskulären Thrombosierungen und pulmonaler Inflammation zu Einschränkungen der Vasomotion kommt und somit das physiologische Perfusions-Ventilations-Matching der Lunge gestört wird. Im Ergebnis führt ein erheblicher funktioneller intrapulmonaler Shunt verbunden mit einer alveolo-kapillären Diffusionsstörung bei erhaltener Atemmechanik zu einer isolierten Oxygenierungseinschränkung, also einer so genannten respiratorischen Insuffizienz Typ 1 (Dhont et al., 2020).

Es ist unbestritten, dass ein schwerer Verlauf der Covid-19-Erkrankung häufig unter die Definition des ARDS fällt. Dennoch bestehen neben der spezifischen pneumovaskulären Pathologie auch erhebliche Unterschiede zum klinischen Erscheinungsbild eines klassischen Lungenversagens in der Intensivmedizin. Die Kombination von erheblicher Oxygenierungsstörung und

unbeeinträchtigt pulmonaler Compliance wird bei Erkrankten mit schwerem ARDS anderer Ätiologie quasi nie vorgefunden. Vor dem Hintergrund wird diskutiert, ob spezifische Untertypen des Covid-19-Lungenversagens identifiziert werden können, was das teilweise Versagen von klassischen therapeutischen Manövern wie Bauchlagerung im ARDS erklären kann. Das Lungenversagen bei Covid-19-Patient*innen wird auch als Covid-19-assoziiertes ARDS (CARDS) bezeichnet (Gattinoni et al., 2020).

Radiomorphologisch kann die Einzigartigkeit der Covid-19-Erkrankung ebenfalls nachvollzogen werden. ARDS-charakteristisch finden sich hier im konventionellen Röntgenbild sowie in Computertomografien bilaterale Infiltrate. Auffällig ist bei Covid-19 das milchglasartige und diffuse Erscheinungsbild der überwiegend pleuranah lokalisierten Infiltrationen. Es finden sich zusätzlich lobuläre Septumverdickungen und Konsolidierungen, welche als spezifisch gemusterte Transparenzminderungen in der computertomografischen Diagnostik zur Darstellung kommen. Es fällt außerdem auf, dass eine Vergrößerung von pulmonalen Lymphknoten, hiliäre Adenopathie oder begleitende Pleuraergüsse bei Covid-19-Patient*innen selten nachgewiesen werden können (Kaufman et al., 2020).

In Anbetracht der dysregulierten pulmonalen Immunantwort überrascht es nicht, dass zusätzliche bakterielle oder fungale Infektionen einen relevanten Befund bei Covid-19 darstellen. In einer Metaanalyse zeigen Musuuza et al., dass bei 19 % der Patient*innen eine Co-Infektion (bereits bei Diagnosestellung bestehende zusätzliche nicht-virale Infektion) und bei 24 % eine Superinfektion (zusätzliche nicht-virale Infektion im Covid-19-Erkrankungsverlauf) besteht. Dies ist ein höherer Anteil als bei anderen viralen Pneumonien (Musuuza et al., 2021).

1.3.3 Extrapulmonale Manifestation

Die in Kapitel 1.2.4 beschriebenen pathophysiologischen Prozesse von Hyperinflammation, Endothelitis und Koagulopathie führten zur Annahme, dass es sich bei Covid-19 um eine Multisystemerkrankung handelt. Es finden sich verschiedene extrapulmonale Manifestationen, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Covid-19-assoziierte Anosmie

In einer Fragebogen-basierten Studie von Lechien et al. zeigte sich, dass SARS-CoV-2-Infizierte mit milden bis moderaten Symptomen in über 85 % der Fälle eine Abnahme des Geruchssinns und in 88 % eine Abnahme des Geschmackssinns bemerken (Lechien et al., 2020). Es konnten verschiedene Mechanismen identifiziert werden, die für die eindrückliche Symptomatik verantwortlich gemacht werden. Die Virusinfektion von unterstützenden Epithelzellen sowie die

proinflammatorische Reaktion als solche könnten die sensorische Leistung der Sinneszellen einschränken. Eine Neurotropie des SARS-CoV-2-Virus und eine direkte Infektion von Riechzellen wird ausgeschlossen (Brann et al., 2020).

Kardiale Beteiligung

Verschiedene kardiale Pathologien konnten mit Covid-19 in Verbindung gebracht werden und wurden von Shafi et al. zusammengefasst: Eine virale Infektion des Herzmuskels im Sinne einer Myokarditis ist beschrieben. Das Hyperinflammationssyndrom ist häufig klinisch als multifaktorielles Schockgeschehen eingeordnet worden, wobei in etwa 8 % der schwer erkrankten Patient*innen ein kardiomyopathisches Pumpversagen und konsekutiv eine kardiogen mitverursachte Hypoperfusion beobachtet werden kann. Die Erhöhung von verschiedenen myokardialen Biomarkern wie z.B. Troponinen oder myokardspezifischen Creatinkinasen ist bei Covid-19-Patient*innen häufig zu beobachten und mit hoher Mortalität vergesellschaftet. Ob eine direkt-virale oder inflammatorische Komponente, vaskuläre Koronarischämie oder systemische Hypoxie für diese Beziehung hauptverantwortlich ist, wird kontrovers diskutiert (Shafi et al., 2020).

Renale Beteiligung

Auch in Nieren von verstorbenen Covid-19-Patient*innen wurde eine mikrovaskuläre Pathologie mit endotheliale Virusnachweis sowie Anzeichen für vaskuläre Inflammation und thrombotische Mikroangiopathie gezeigt. Zusätzlich zu diesen direkten Schädigungsmechanismen spielt die renale Hypoperfusion als Folge eines septischen, distributiven oder kardiogenen Schocks im Rahmen des ARDS für die Entwicklung eines Nierenversagens eine große Rolle (Migliaccio et al., 2021).

Die Rate von akutem Nierenversagen bei Covid-19 liegt je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 0,5 und 80 %. Etwa 40-60 % der intensivpflichtigen Covid-19-Patient*innen erfüllen die Kriterien für ein akutes Nierenversagen, in etwa einem Drittel dieser Patient*innen wird ein Nierenersatzverfahren notwendig (Hardenberg et al., 2021).

Neurologische Beteiligung

Im Rahmen einer S1-Leitlinie stellt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die sehr heterogenen neurologischen Befunde bei Covid-19 dar. Es wurde der Nachweis von SARS-CoV-2 in verschiedenen Hirnregionen erbracht, wobei hiervon die Neuroinflammation abgegrenzt werden muss, die auch ohne fokale Infektion bestehen kann. Ein enzephalopatisches Krankheitsbild kann multifaktoriell verursacht sein, wobei septische, hypoxische oder urämische Komponenten sowie eine systemische Inflammation und ein sogenannter Zytokinsturm eine

ätiologische Rolle spielen können (Berlit, 2020). Ein Erscheinungsbild von Neuro-Covid-19 wird als akute, dissiminierte Enzephalomyelitis beschrieben. Hierbei handelt es sich um ein heterogenes Symptombild, welches durch lokale neuroinflammatorische Prozesse ausgelöst wird und intensivmedizinisch und aggressiv antiinflammatorisch behandelt werden soll. Auch vom Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms unter Covid-19 wird zunehmend berichtet (Paterson et al., 2020). Zusätzlich besteht vermutlich ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen wie ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen, was mit den Covid-19-assoziierten hämostaseologischen Pathologien in Verbindung gebracht wird (Berlit et al., 2020).

Thromboembolische Ereignisse

Das prokoagulopathische Potential der SARS-CoV-2-Infektion schlägt sich auch in der Rate der tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien nieder. Bei mildem Verlauf wird die Inzidenz von peripheren Venenthrombosen auf 5-11 % geschätzt, bei einem schweren Verlauf werden in 18-28 % der Fälle Thrombosen oder Lungenarterienembolien berichtet (Nopp et al., 2020).

1.4 Therapeutische und supportive Maßnahmen

1.4.1 Evidenzübersicht

In Anbetracht der globalen Herausforderung der Corona-Pandemie wurden erhebliche wissenschaftliche Anstrengungen unternommen, zielgerichtete Therapien zu entwickeln, um die Mortalität und Morbidität nach SARS-CoV-2 Infektion zu reduzieren. Wegen der Dringlichkeit kam es auch zu stellenweise vorläufigen Datenveröffentlichungen ohne *peer review*, außerdem mussten einige hochrangig *peer-reviewed* publizierte Artikel zurückgezogen werden (Anderson et al., 2021; Ledford and Van Noorden, 2020). Aufgrund der weltweiten Notlage erfolgte häufig frühzeitig eine klinische Adaptation von vermeintlich benefiziellen Therapieansätzen, obwohl die zur Verfügung stehende Evidenz schwierig abschließend zu bewerten und teilweise widersprüchlich war. Erst im Februar 2021 gelang eine Wichtung der Evidenz verschiedener therapeutischer Strategien im Rahmen einer deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Covid-19-Erkrankten. Bei fortgesetzt hoher Publikationsfrequenz sind häufige Aktualisierungen in der AWMF-Datenbank notwendig (Kluge et al., 2021). Die folgende Übersicht bezieht sich aufgrund des Zeitpunktes dieser Arbeit auf die Therapie von Wildtyp-Infektionen und nimmt keinen Bezug zu Impfungen bzw. zur Therapie von Impfdurchbrüchen.

Aufgrund der Phasenhaftigkeit und der Heterogenität der klinischen Manifestationen sind keine allgemeingültigen Therapieansätze für Covid-19-Patient*innen bekannt. Es soll in jedem Fall eine bedarfsgerechte supportive Therapie etwa mit Flüssigkeitsgabe bei Fieber, Sauerstoff-

Insufflation bei eingeschränkter respiratorischer Funktion oder antibiotischer Therapie bei Anhalt für bakterielle Superinfektion erfolgen (Kluge et al., 2021).

1.4.2 Intensivtherapie

Einige Patient*innen benötigen weiterreichende Organsystemunterstützung, sodass eine intensivstationäre Aufnahme notwendig wird. Die Unterstützung bei respiratorischer Insuffizienz muss unter Umständen auf Highflow-Sauerstofftherapie mit möglichen Sauerstoffflüssen über 50 l/min via nasalem Interface bis hin zu nichtinvasiver Beatmung mittels dichtsitzender CPAP-Maske ausgeweitet werden. Sollte die nichtinvasive Ventilation nicht zur Sicherstellung einer suffizienten Oxygenierung ausreichend sein, ist häufig eine tracheale Intubation und invasive Beatmung indiziert. Zu welchem Zeitpunkt eine endotracheale Intubation durchgeführt werden sollte, ist umstritten. Zur Entscheidung ist neben objektiven Parametern des Gasaustausches oder der Atemmechanik auch der klinische Eindruck des Behandlers einzubeziehen (Kluge et al., 2021). Die Leitlinienkommission empfiehlt, bei einem Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) von unter 100 mmHg regelhaft eine invasive Beatmung zu etablieren. In der Anfangsphase der Pandemie spielten zusätzlich zu patient*innen-zentrierten Kriterien auch Überlegungen zur Aerosolexposition des Behandlungsteams bei der Definition des Intubationszeitpunktes eine Rolle (Siempos et al., 2020). In Ermangelung von differenzierter Evidenz zur Beatmungs- und Lungenersatzstrategie bei Covid-19-ARDS werden überwiegend die Empfehlungen zum klassischen ARDS analog angewendet. Die Empfehlungen beinhalten hier eine lungenprotektive Beatmung mit adäquatem positiv-endexpiratorischem Atemwegsdruck, längerer therapeutischer Bauchlagerung und rechtzeitige Erwägung von invasivem Lungenersatz mittels veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung in spezialisierten Zentren (Huang et al., 2021).

Begleitend zur pulmonalen Einschränkung besteht bei kritisch kranken Covid-19-Patient*innen häufig eine Kreislaufinsuffizienz, welche analog zum septischen Schock im Rahmen der covid-19-typischen Hyperinflammation erklärt wird. Das Therapiekonzept basiert hier auf einer differenzierten Volumen- und Katecholamintherapie zur Sicherstellung einer suffizienten Gewebepfusion unter Vermeidung einer extravasalen Flüssigkeitsüberladung. Zusätzlich erfolgt, vergleichbar mit der Intensivtherapie des septischen Schocks, eine regelmäßige Evaluation und die spezifische pharmakologische Behandlung einer etwaigen kardiogenen Komponente (Kluge et al., 2021).

Im schweren Lungenversagen kommt es häufig zur Oligurie und/ oder zur Urämie. Die Indikationen zur Nierenersatztherapie wird analog zu anderen Krankheitsbildern gestellt und in der Intensivmedizin zumeist als kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse durchgeführt (Hardenberg et al., 2021).

1.4.3 Antivirale Therapie und andere Maßnahmen der Virusneutralisation

Direkt antiviral wirksame Substanzen stellen eine denkbare Therapieoption der Frühphase der Infektion dar, schlussendlich muss aber konstatiert werden, dass bisher kein eindeutiger Beleg für einen Überlebensvorteil durch den Einsatz antiviraler Substanzen in der Therapie von SARS-CoV-2-Wildtyp-Infektionen erzielt werden konnte. So existieren widersprüchliche Aussagen zur Wirksamkeit von Remdesivir, einem Inhibitor der virusspezifischen RNA-Polymerase. In einer randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studie (ACTT-1) bewirkte das Pharmakon eine Verkürzung der Erkrankungszeit (Beigel et al., 2020). In die WHO-SOLIDARITY-Studie wurden 2750 Patient*innen eingeschlossen, hier fand sich kein Gruppenunterschied (WHO Solidarity Trial Consortium, 2021). In der Metaanalyse der AWMF-Gruppe wird zum Einsatz von Remdesivir keine Empfehlung abgegeben. Die Leitlinienkommission rät von der Verabreichung von rekonvaleszenten-Plasma oder neutralisierenden Antikörpern (wie z.B. Bamlanivimab) auf der Basis der zur Verfügung stehenden Evidenz ab (Malin et al., 2021).

1.4.4 Antiinflammatorische Therapie

In Anbetracht der organsystemübergreifenden Komplikationen durch proinflammatorische Prozesse im Rahmen von Covid-19 wurden verschiedene Substanzen zur Immunsuppression erprobt. Die britische Recovery-Trial-Group evaluierte in prospektiver, verblindeter und placebokontrollierter Art und Weise den Einsatz von Dexamethason in 6425 stationär behandelten Covid-19-Patient*innen und konnte eine relative Mortalitätsreduktion bei Erkrankten mit Sauerstoffbedarf oder künstlicher Beatmung ohne relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen nachweisen, sodass in diesen Patient*innen-Gruppen ein standardmäßiger Einsatz empfohlen wird (The RECOVERY Collaborative Group, 2021).

Zur Abschwächung der Folgen des gefürchteten Zytokinsturms wurden Interleukin-Antagonisten als mögliche therapeutische Ansätze untersucht. Durch die Weltgesundheitsorganisation wurde eine Metaanalyse der Evidenz zur Inhibition von Interleukin-6 durchgeführt. Zusammenfassend zeigte etwa die Therapie mit dem Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität auch im Vergleich zur Gruppe der Patient*innen, die ausschließlich Dexamethason zur Immunmodulation erhielten (The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2021).

1.4.5 Antikoagulation

Das proinflammatorische Profil und die erhöhte Rate von thromboembolischen Komplikationen legt die Hypothese nahe, dass eine Antikoagulation einen positiven Effekt auf den Covid-19-Erkrankungsverlauf haben könnte. Die Leitlinienkommission empfiehlt aktuell standardmäßig eine Thromboembolie-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin. Die Nutzung von erhöhten

Dosierungen (in der Leitlinie wird der Begriff „halbtherapeutisch“ gebraucht, welcher nicht einheitlich definiert ist) wurde bei besonderen Risikofaktoren für Thrombosen empfohlen (Malin et al., 2021). Eine noch nicht *peer-reviewed* erschienene randomisiert-kontrollierte Studie bei nicht-kritisch-erkrankten Covid-19-Patient*innen ergab einen signifikanten Vorteil im kombinierten primären Outcome (Überleben bis zur Entlassung und organsystemersatz-freie Tage innerhalb von 28 Tagen) in der Patient*innen-Gruppe, die therapeutische Dosierungen erhielt (Lawler et al., 2021).

1.5 Risikofaktoren und Biomarker für schwere Verläufe

Vor dem Hintergrund des zwischenzeitlich angespannten Verhältnisses zwischen Patient*innen-Aufkommen und (intensiv-)stationären Kapazitäten, wurde bereits frühzeitig in der Pandemie versucht, klinische Parameter, Scores oder Biomarker zu identifizieren, die eine prognostische Abschätzung des Schweregrades ermöglichen könnten. Das Ziel war, die bedarfsgerechte Zuweisung zur notwendigen Behandlungsinfrastruktur zu vereinfachen. Dieses Unterfangen wurde durch das sehr heterogene Erscheinungsbild und den phasenweisen Erkrankungsverlauf erschwert (Siddiqi and Mehra, 2020).

Für einen schweren Verlauf prädisponieren männliches Geschlecht und hohes Lebensalter (Gao et al., 2021). Es wurden weiterhin verschiedene Vorerkrankungen als Risikofaktoren identifiziert. Je nach Studienkollektiv und Erkrankungs- und Outcome-Definition werden für einen schweren Covid-Verlauf bei arteriellem Hypertonus Odds Ratios zwischen 1,2 und 2,0 angegeben (Gao et al., 2021; S. Huang et al., 2020; Wang et al., 2020). Ebenso ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einem verdoppelten Risiko für eine Covid-19-bedingte Krankenhausaufnahme und einem fast dreifach erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf oder Tod vergesellschaftet (Gao et al., 2021). Im Rahmen einer Observationsstudie, basierend auf Daten des staatlichen britischen Gesundheitssystems, wurde außerdem die chronische Nierenkrankheit als Risikofaktor für einen Covid-19-assoziierten Tod identifiziert. Je nach Ausprägung der Nierenfunktions-einschränkung wurden Odds Ratios von 1,56 bis 3,48 berechnet (Williamson et al., 2020). Diskutiert werden ebenfalls diverse weitere Erkrankungen (COPD, kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen) als Prädispositoren für einen schweren Covid-19-Verlauf (Wang et al., 2020). Für Infizierte jünger als 60 Jahre konnte zusätzlich Übergewicht als unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Intensivaufnahme identifiziert werden. Liegt ein BMI von mehr als 35 kg/m² vor, besteht im Vergleich zu normgewichtigen Infizierten, die sich in einer Notaufnahme vorstellen, eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, notfallmäßig in die Akutmedizin aufgenommen werden zu müssen (Lighter et al., 2020).

In der Akut- und Notfallmedizin sind bereits Scoring-Systeme etabliert, die für viele Krankheitsbilder eine Prognose zum Verlauf und die prognostische Einschätzung zur Mortalität ermöglichen (siehe auch Kap. 2.3). Zu den viel genutzten Instrumentarien gehört etwa der APACHE-2-Score. Dieser wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Intensivaufnahme ermittelt und korreliert auch bei Covid-19-Patient*innen mit der Wahrscheinlichkeit zu versterben (Singh et al., 2021). Zur Abschätzung der Erkrankungsschwere von Sepsis-Patient*innen wurde der Sequentiell-Organ-Function-Assessment-Score (SOFA) entwickelt. Liu et al. stellten in retrospektiver Analyse fest, dass dieses Scoring-System auch in einer Kohorte von kritisch kranken Covid-19-Patient*innen valide ist. Bei einem Punktwert von >2 wurden in dieser Arbeit eine Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des Versterbens von 90 % bzw. 83,18 % angegeben (S. Liu et al., 2020).

In retrospektiven Analysen konnten bei Covid-19-Patient*innen häufig Referenzabweichungen von Routine-Laborparametern festgestellt werden. Dies betrifft beispielsweise die Blutbildparameter Leukozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozytenzahl oder Lymphozyten und neutrophile Granulozyten (Usul et al., 2020).

Es wurden wiederholt Assoziationen von pathologischen Laborparametern mit dem Auftreten von schweren Verläufen beschrieben. Das Risiko an Covid-19 zu versterben, war beispielsweise vergesellschaftet mit einer Leukozytose, Lymphopenie und einer Erhöhung der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) (Fu et al., 2020; Zhou et al., 2020). Ein schwerer Covid-19-Verlauf ist wahrscheinlicher, wenn bei Aufnahme das C-reaktive Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) erhöht sind (Y. Liu et al., 2020). Ebenso ist die Erhöhung des Serumferritin ein wertvoller Prädiktor für eine schwere Covid-19-Erkrankung und Tod sowie ein geeigneter Hinweisgeber auf einen Übergang in eine hyperinflammatorische Phase (Zhou et al., 2020). Eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) ist ebenfalls prognostisch ungünstig und mit einem erhöhten Risiko für Intensivpflichtigkeit, Beatmungsnotwendigkeit und Versterben von Covid-19-Patient*innen vergesellschaftet (C. Huang et al., 2020). Betroffene, die an Covid-19 versterben oder einen schweren Verlauf erleiden, weisen deutlich erhöhte D-Dimer-Werte auf. Im Schnitt weisen diese Patient*innen eine dreifach erhöhte D-Dimer-Konzentration bei Aufnahme auf als solche, die die SARS-CoV-2-Infektion überleben .

Vor dem Hintergrund der endothelbasierten Pathophysiologie (siehe Kap. 1.2.4) wurde im Rahmen der Suche nach weiteren prognostisch nutzbaren Biomarkern die Forderung aufgestellt, mikrovaskuläre Parameter wie etwa den im Folgenden dargestellten Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zu untersuchen (Martini, 2020).

1.6 VEGF

1.6.1 VEGF im Allgemeinen

Die Regulation der Neu- und Umbildung von Gefäßnetzwerken ist ein sehr komplexer Schlüsselfaktor für viele physiologische und pathologische Wachstums- und Adaptationsprozesse (Übersicht hierzu in (Apte et al., 2019)). Die wichtigste Gruppe von proangiogenen Botenstoffen ist die Familie des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Das führende Protein ist hierbei das VEGF-A, außerdem sind noch VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E und der Placental-Growth-Factor (PlGF) in diesem Zusammenhang von Bedeutung. Auf das Blutgefäßnetzwerk hat VEGF-A von den genannten Peptiden den größten Einfluss. Es wird daher häufig verkürzt als VEGF bezeichnet. Posttranskriptionell unterliegt die VEGF-mRNA alternativem Splicing, sodass diverse Isoformen entstehen (Apte et al., 2019).

Die Expression von VEGF ist abhängig vom Hypoxie-induziertem Faktor α (HIF- α), einem Transkriptionsfaktor, welcher unter zellulärem Sauerstoffmangel eine erhöhte Stabilität aufweist und somit eine Sensorfunktion für Hypoxie ausübt (siehe Abb 1.6) (Nieves et al., 2009).

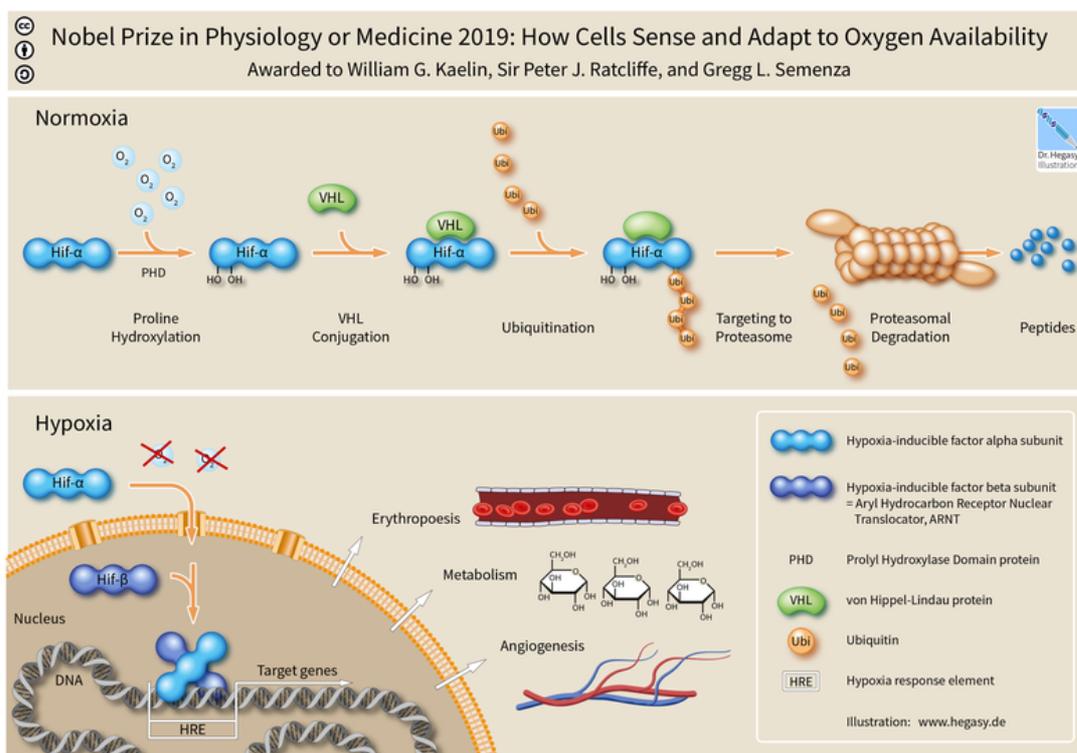


Abb 1.6a: Schematische Darstellung des Hypoxie-Sensor-Mechanismus von Hypoxia-Inducible-Factor (HIF- α).

Gemeinfreie Darstellung von Dr. Guido Hegasy (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIF_Nobel_Prize_Physiology_Medicine_2019_Hegasy_ENG.png), „HIF Nobel Prize Physiology Medicine 2019 Hegasy ENG“, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>, Abruf am 12.08.2022

Die vaskulär-regulatorische Wirkung des VEGF wird vor allem über den VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) vermittelt. Hierbei handelt es sich um eine Tyrosinkinase, die multiple intrazelluläre

Signalwege initiiert (Apte et al., 2019). Die zelluläre VEGF-Wirkung beinhaltet proliferative und antiapoptotische Signale und führt in Endothelzellen zu einer Induktion von chemotaktisch-gesteuerter Migration sowie Zell-Aussprossung. Insgesamt kommt es so zu einer Steigerung der Angiogenese, aber auch kurzfristiger zur Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität (Nieves et al., 2009).

VEGF ist ein Schlüsselfaktor zur Anpassung des Gefäßnetzwerkes an physiologische Wachstumsprozesse, spielt aber auch bei Krankheiten, die eine pathologische Gefäßneubildung beinhalten, eine wichtige Rolle. Solide Tumore sind aufgrund ihrer schnellen Proliferation von einer guten Versorgung mit energieliefernden Substraten und Sauerstoff abhängig. Die Gefäßneubildung ist also ein kritischer Faktor für das Überleben von Tumorzellen, die Induktion von Angiogenese gilt daher als „Hallmark of Cancer“ (Carmeliet, 2005). Auch nicht-maligne Prozesse wie zum Beispiel die diabetische Retinopathie oder die altersabhängige Makula-Degeneration involvieren übermäßige Gefäßwucherung (Übersicht hierzu in Apte et al. 2019). Die Erkenntnis, dass in diesen Erkrankungen eine Überexpression von VEGF eine pathogenetische Rolle spielt, hat zur Entwicklung und erfolgreichen Erprobung von VEGF-inhibitorischen Therapien geführt. Verschiedene Tumore wie kolorektale Karzinome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome, Nierenzellkarzinome, ovariale Tumore oder Glioblastome werden mit systemisch applizierten Antikörpern gegen VEGF-Rezeptoren behandelt und im Wachstum und der Metastasierung gehemmt. Für neovaskuläre Retinopathien erfolgt eine intravitreale Injektion von VEGF-Signal-Inhibitoren (Apte et al., 2019).

Das Gerinnungssystem weist markante Berührungspunkte zur Regulation von VEGF auf, wobei ein Modell für die zugrundeliegenden Mechanismen heute noch fehlt. VEGF weist eine Heparin-Bindungsstelle auf, was eine komplexe Interaktion mit heparin-sulfat-haltigen endothelialen Proteoglykanen ermöglicht (Krilleke et al., 2009). Der profibrinolytische Mediator Plasminogen, der antikoagulatorische Mediator Thrombomodulin und der prokoagulatorische Mediator Thrombin steigern die VEGF-Expression (Catar et al., 2021; Cheng et al., 2018). Der Abbau von VEGF geschieht über proteolytische Prozesse, welche teilweise unter Einbeziehung von gerinnungsrelevanten Enzymen ablaufen. So spielt insbesondere die fibrinolyse-vermittelnde Serinprotease Plasmin eine Rolle, welche durch Spaltung des VEGF-Proteins die Heparin-Bindung verhindert und die Affinität zum Rezeptor und die proangiogene Wirkung herabsetzt (Cheng et al., 2018). Das Fehlen von alpha-2-Antiplasmin, einem zentralen Inhibitor von Plasmin, führt zu einer erhöhten VEGF-Sekretion und erhöhter VEGF-Stabilität. Dies führt in vivo zu einer verbesserten Wundheilung, einer erhöhten Gefäßpermeabilität, steigender Endothelzell-Proliferation und vermehrter Neovaskularisation (Kanno et al., 2017, 2006; Matsuno et al., 2003).

VEGF weist eine pro-koagulopathische Wirkung auf. Es bewirkt eine endotheliale Freisetzung von von-Willebrand-Faktor und induziert die Expression von Gewebefaktor (tissue factor) (Brock et al., 1991; Mechtcheriakova et al., 1999). Außerdem wird die endotheliale Thrombozyten-Adhäsion und -Aktivierung gefördert (Verheul et al., 2000). Die Regulation der Fibrinolyse wird ebenso durch VEGF beeinflusst: Es findet eine Induktion von tissue-plasminogen-activator (t-PA) und urokinase-plasminogen-activator (u-PA) wie auch die Expressionssteigerung von plasminogen-activator-inhibitor-1 (PAI-1) statt (Mandriota and Pepper, 1997; Pepper et al., 1991).

1.6.2 VEGF und intensivmedizinische Krankheitsbilder

Auch weitere Krankheitsbilder, wie etwa die Sepsis, sind eng verbunden mit Endothelintegrität und -permeabilität, welche von VEGF mitbestimmt werden. Dies führte zur Annahme, dass VEGF auch einen pathogenetischen Einfluss bei diesen Krankheitsbildern besitzen könnte (Pickkers et al., 2005). In einem murinen Sepsismodell wurden erhöhte VEGF-Konzentrationen festgestellt, und ein VEGF-Antikörper konnte den septischen Phänotyp abschwächen sowie die Mortalität reduzieren (Yano et al., 2006). In humanen Observationsstudien konnte ebenfalls eine Zunahme der VEGF-Konzentration im Serum bei Sepsis nachgewiesen werden. Sowohl in pädiatrischen als auch erwachsenen Sepsis-Kohorten wurde eine Korrelation der VEGF-Konzentration mit der Erkrankungsschwere, etwa dargestellt anhand des APACHE-2-Scores oder der Notwendigkeit von Organersatz- oder -unterstützungsverfahren, nachgewiesen (El-Akabawy et al., 2016; Pickkers et al., 2005; van der Flier et al., 2005).

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass auch die beim Lungenversagen beobachtete Exsudation aus dem Gefäßnetz mit den pathologischen Effekten des VEGF assoziiert sei. Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht eindeutig (Medford und Millar, 2006). Im Mausmodell des ARDS wurden erhöhte VEGF-Konzentrationen festgestellt und durch die Gabe von VEGFR-2-Antagonisten oder Dexamethason die pulmonale Inflammation und Zellschädigung reduziert (Lin et al., 2019; Qin and Qiu, 2018). Es liegen nur vereinzelte und methodisch heterogene Beobachtungsstudien vor, welche im menschlichen ARDS in Frühphasen eher reduzierte oder erhaltene intrapulmonale VEGF-Konzentrationen gezeigt haben (Abadie, 2005; Medford and Millar, 2006). Zuletzt beschrieben Chen et al. bei Patient*innen mit extra-pulmonal verursachtem ARDS eine reduzierte VEGF-Konzentration sowohl im Serum als auch im Expirationskondensat (Chen et al., 2020).

1.6.3 VEGF und Covid-19

Die oben beschriebenen Vorbefunde zum VEGF bei kritisch kranken Sepsis- und ARDS-Patient*innen wurden mit dem Bekanntwerden der histopathologischen pulmonalen Auffälligkeiten von Covid-19-Patient*innen in Beziehung gesetzt. Dies führte zur Hypothese, dass im Rahmen der Covid-19 induzierten Hyperinflammation und den Gerinnungsveränderungen Einfluss auf VEGF und nachgeschaltete Prozesse genommen werden könnte, was in diesem Zusammenhang eine pathogenetische Bedeutung haben könnte. Zusätzlich kann die Hypothese gebildet werden, dass die teilweise profunde Hypoxie von Covid-19-Patient*innen aufgrund des in Kap. 1.6.1 beschriebenen Sensormechanismus eine erhöhte Expression von VEGF hervorrufen könnte. Außerdem wurde VEGF als möglicher Schlüsselfaktor auch bei der neuronalen Inflammationsreaktion diskutiert (Yin et al., 2020).

Es finden sich vereinzelte Observationsstudien, welche VEGF-Konzentrationen bei Covid-19-Patient*innen im Vergleich zu Nicht-SARS-CoV-2-Patient*innen untersuchten.

So screenen Pine et al. 16 zirkulierende proangiogene oder endotheliale Marker bei Covid-19-Patient*innen und einer gesunden Kontrollgruppe. In der Gruppe der nicht-intensivpflichtigen Covid-19-Patient*innen (n = 9) konnte eine signifikante Zunahme von VEGF-A gezeigt werden, während zwischen kritischen und nichtkritischen Patient*innen kein Unterschied bestand (Pine et al., 2020). Außerdem fanden Smadja et al. einen signifikanten Unterschied zwischen Serum-VEGF-A-Konzentrationen zwischen stationär behandelten Covid-19-Patient*innen und Nicht-SARS-CoV-2-Infizierten als Kontrollgruppe (Smadja et al., 2021). Es existiert auch bereits ein Hinweis darauf, dass die VEGF-Konzentration in der Covid-19-Erkrankung mit einer höheren Erkrankungsschwere assoziiert sein könnte: In der deutschen, prospektiven MYSTIC-Studie mit 23 kritisch erkrankten Covid-19-Patient*innen, wovon 14 invasiv beatmet waren, zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein signifikant höhere VEGF-A-Konzentration. Außerdem war ein erhöhtes VEGF mit größerer Erkrankungsschwere und einer erhöhten 60-Tage-Mortalität vergesellschaftet (Rovas et al., 2021).

Die bisherigen Daten zur Frage, inwiefern VEGF und Covid-19-Erkrankungsausprägung zusammenhängen sind aus sehr kleinen Kohorten gewonnen, methodisch höchst unterschiedlich und allenfalls als fragmentarisch einzuschätzen.

1.7 Fragestellung

Ausgehend von diesen Hinweisen, dass VEGF in der Pathogenese von Covid-19 eine Bedeutung haben könnte und möglicherweise einen Bezug zur Erkrankungsschwere aufweist, soll in der vorliegenden Arbeit die Hypothese überprüft werden, ob die VEGF-Konzentration bei Aufnahme mit der Erkrankungsschwere nach SARS-CoV-2 Infektion assoziiert ist. Dabei kommen zur Beschreibung der Erkrankungsschwere neben Mortalität, Intensivpflichtigkeit oder Auftreten von Organversagen auch etablierte intensivmedizinische Scores zum Einsatz. Zusätzlich soll im Rahmen einer explorativen Datenanalyse untersucht werden, ob sich Einflussfaktoren auf die VEGF-Konzentration herausarbeiten und ob sich Beziehungen zwischen der VEGF-Konzentration bei Covid-19-Patient*innen und anderen, etablierten klinischen oder laboranalytischen Prognoseparametern bei Covid-19 herstellen lassen. Die mögliche Aussagekraft der VEGF-Konzentration bei Covid-19 wird im Zusammenhang mit derjenigen von etablierten Prognoseparametern diskutiert.

2. Methoden

2.1 Studienbedingungen und Patient*innenkohorte

Im BG-Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH (ukb), einem maximalversorgenden Akut-Krankenhaus der gesetzlichen Unfallversicherung, wurden seit Beginn der Pandemie Covid-19-Patient*innen aller Schweregrade behandelt. Im Rahmen des SAVE-Berlin-Konzepts wurde hierzu eine separate Covid-19-Intensivstation eingerichtet und es wurden, nach Maßgabe der Senatsverwaltung, auch intensivpflichtige Patient*innen aus anderen Krankenhäusern übernommen. Darüber hinaus wurden nicht intensivpflichtige Patient*innen mit Covid-19 auf primär internistisch betreuten Isolierstationen behandelt.

Im Jahr 2020 wurden insgesamt 192 Patient*innen mit SARS-CoV-2-Nachweis im ukb behandelt. 173 Patient*innen hiervon konnten in die dieser Arbeit zugrundeliegenden Auswertung aufgenommen werden. In Hinblick auf die Fragestellungen dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung der Behandlungsverläufe. Der retrospektiven Auswertung und Veröffentlichung der aggregierten Behandlungsverläufe wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Berlin zugestimmt (Eth-KB 01/21).

2.2 Ablauf der Datenextraktion

Eingeschlossen in die Auswertung wurden alle Patient*innen mit einer Klinikaufnahme ab dem Zeitpunkt der routinemäßigen VEGF-Quantifizierung. Die Behandlungsverläufe, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, wurden dann durch eine strukturierte Suche im Krankenhausinformationssystem des ukb (medico, Firma Cerner Health Services, Berlin bzw. ICM, Dräger Medical Germany GmbH, Lübeck) identifiziert und die Daten aus den KIS-Einträgen sowie Arztbriefen extrahiert. Zusätzlich wurden die labordiagnostischen Messwerte aus dem Laborinformationssystem Opus (OSM GmbH, Essen) exportiert. Bei täglich mehrmaliger Bestimmung eines Laborparameters wurde der früheste Wert des jeweiligen Tages verwendet. Nach Erfassung der entsprechenden Parameter in einem Fallberichtsformular auf Basis von Microsoft Excel erfolgte eine Anonymisierung, und die Datensätze wurden im Weiteren ausschließlich anonymisiert bearbeitet. Datensätze, bei denen eine VEGF-Quantifizierung bei Aufnahme nicht vorlag, wurden vor der Auswertung entfernt. Nach ausführlicher Plausibilitätsprüfung erfolgte ein Import in SPSS IBM zur Durchführung der statistischen Analysen.

2.3 Variablen

2.3.1 Patient*innendaten

Aus dem Stammdatensatz des Krankenhausinformationssystems wurden das Alter in Jahren bei Aufnahme sowie das Geschlecht (wobei die Kategorien „männlich“, „weiblich“ möglich sind) übernommen. Der SARS-CoV-2-Nachweis wurde sowohl bei inhäusig positivem PCR-Nachweis als auch bei ärztlich dokumentiertem Vorliegen eines *ex domo* positiven Befundes angenommen. Vorerkrankungen wurden aus der Aufnahmedokumentation der Rettungsstelle oder dem Intensivaufnahme-Teil des Arztbriefes übernommen. Die erste dokumentierte pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung und das erste dokumentierte Körpergewicht und Körpergröße wurden je nach frühester Dokumentation aus dem Notaufnahmen-Arztbrief oder der Dokumentation der Intensivmedizin übernommen.

2.3.2 Pro Behandlungstag erhobene Parameter

Es erfolgte die weitere Erfassung pro Behandlungstag, und es wurde täglich die Statusbeschreibung „ITS“ oder „peripher“, in Abhängigkeit vom Behandlungsort, vergeben. Sofern Patient*innen nicht stationär aufgenommen wurden, wurde der Status „ambulant“ erfasst. In Zusammenschau der täglichen Befunde (z.B. Visitendokumentation) wurde bewertet, ob der/die Patient*in respiratorische Symptome gemäß der Covid-19-Definition (siehe Kapitel 1.3.1) aufwies. Hierzu zählten Husten, Rhinitis, sowie die Wahrnehmung von Luftnot.

Die bei intensivmedizinisch betreuten Patient*innen täglich dokumentierten Variablen sind im Anhang tabellarisch aufgeführt. Das Auftreten der Organdysfunktionen wurden täglich überprüft. Es kam für das Lungenversagen im Sinne eines ARDS die Berlin-Definition (siehe auch Kap. 1.3) zum Einsatz (ARDS Definition Task Force, 2012). Das akute Nierenversagen wurde gemäß der Definition der Acute Kidney Injury (AKI) des *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) erfasst (Kellum et al., 2013). Zur Detektion eines Delires erfolgt in der Intensivmedizin des BG-Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin standardisiert mindestens 8-stündlich eine Erfassung und Dokumentation des CAM-ICU-Scores statt (Ely et al., 2001). Bei positivem Befund mindestens einer Bestimmung pro Tag oder einer antideliranten Pharmakotherapie wurde Delir als Organkomplikation erfasst. Als Schock bezeichneten wir einen Noradrenalin-Bedarf größer als 0,1 µg/kg/min länger als einen Tag andauernd oder die Hinzunahme von mehreren Vasopressoren oder Inotropika.

2.3.3 intensivmedizinische Scores

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, hat die Risikostratifizierung mittels validierten Scores einen hohen Stellenwert in der Akutmedizin. Im Unfallkrankenhaus Berlin werden regulär für jede

Patientin und jeden Patienten im intensivstationären Aufenthalt täglich der *Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score* sowie die sog. DRG-Aufwandspunkte ärztlich erfasst. Für die Nutzung des SOFA in klinischen Studien ist von Simon Lambden et al. eine Reihe von Empfehlungen publiziert (Lambden et al., 2019). Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, waren Anpassungen und Überprüfungen der dokumentierten Items erforderlich. Bezüglich der geistigen Funktion wurde das vorgeschlagene Verfahren gewählt, an Tagen unter Sedierung einen Wert von 15 auf der Glasgow Coma Scale anzunehmen. Für die Auswertung wurde die Summe der SOFA-Komponenten über den Intensivaufenthalt gemittelt verwendet.

Im pauschalierten Entgeltsystem G-DRG (*German Diagnosis-related-Groups*) wird ein Operationen-und-Prozeduren-Schlüssel-Katalog (OPS) genutzt. Für die Dokumentation der OPS-Prozedur 8-980 „intensivmedizinische Komplexbehandlung“ ist die Berechnung von Aufwandspunkten pro Behandlungstag erforderlich. Diese bestehen aus dem *Simplified Acute Physiology Score 2* (SAPS 2) sowie der Summe von 10 täglich ermittelten aufwendigen Leistungen aus dem *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2021). Die von den Stationsärzt*innen ermittelten Werte wurden für diese Studie aus ICM übernommen und über den Intensivaufenthalt gemittelt und in Summe ausgewertet.

Der APACHE-2-Score wurde von Knaus et al. 1985 entwickelt und in dieser Studie aus den vorliegenden dokumentierten klinischen und laboranalytischen Befunden der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes errechnet. Ab einem Punktwert von 25 wurde in der Validierungsstudie bei nichtoperativen Patient*innenkollektiven eine Mortalität von >50 % angenommen (Knaus et al., 1985).

2.4 Diagnostisches Vorgehen

Von März 2020 an wurde in Abstimmung zwischen den behandelnden Fachrichtungen und diagnostischen Instituten das labordiagnostische und bildgebende Standardvorgehen bei Covid-19 festgelegt und fortlaufend weiterentwickelt. Grundlage für die Festlegungen waren erste Berichte und eigene Erfahrungen sowie pathophysiologische Überlegungen. So wurden bereits zu einem frühen Zeitpunkt umfangreichere Laboruntersuchungen routinemäßig veranlasst. Hierzu gehörten unter anderem die Thrombophilie-Diagnostik, autoimmunologische Suchteste sowie verschiedene Marker der inflammatorischen Aktivität bzw. mit Bezug zum ARDS.

Zum diagnostischen Standard gehörte ebenfalls die radiologische Bildgebung. 110 Patient*innen erhielten im stationären Aufenthalt mindestens eine native Computertomografie des Thorax. Die übrigen Patient*innen erhielten mindestens eine thorakale projektionsradiografische Aufnahme. Die für die Laboranalytik verwendeten Testsysteme des entsprechenden Profils sind in Tabelle 2.4a aufgeführt. Alle labormedizinischen Untersuchungen, die Eingang in diese Arbeit gefunden

haben, wurden entweder im Labor vor Ort (akkreditiert nach ISO 15189) bzw. im Versandlabor (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH) analysiert. Die Quantifizierung von VEGF-A erfolgte im ukb mit einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Human VEGF Quantikine ELISA (R&D Systems GmbH)).

<u>Parameter (ggf. inkl. Abkürzung)</u>	<u>Analysemethode</u>
Großes Blutbild	Durchflusszytometrie, Mikroskopie
Alanin-Aminotransferase (ALAT)	Pyruvat-NADH-Reduktionstest mit Extinktionsmessung, Spektrometrie
Asparat-Aminotransferase (ASAT)	Oxalacetat-NADH-Oxidationstest mit Extinktionsmessung, Spektrometrie
γ -Glutamyltransferase (GGT)	enzymatischer Farbttest mit 5-Amino-2-nitrobenzoat, Spektrometrie
Pseudocholinesterase (CHE)	Butyrylthiocholin-Hexacyanoferrat-Reduktions-Farbttest, Spektrometrie
Alkalische Phosphatase (AP)	p-Nitrophenol-Farbttest, Spektrometrie
Bilirubin	Kolorimetrische Diazo-Methode, Spektrometrie
Creatinkinase (CK)	kinetischer Creatinphosphat-NADPH UV-Test, Spektrometrie
Creatinkinase-Subtyp Muscle-Brain (CK-MB)	UV-Test mit immunologischer Inhibition, Spektrometrie
Troponin T (high-sensitivity)	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), Lumineszenzspektrometrie
Kreatinin	Modifizierte Jaffé-Reaktion, Spektrometrie
Harnstoff	kinetischer Test (NADH-Absorption) mit Urease und Glutamatdehydrogenase, Spektrometrie
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), Lumineszenzspektrometrie
Triiodthyronin (fT3)	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), Lumineszenzspektrometrie
Thyroxin (fT4)	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), Lumineszenzspektrometrie
C-reaktives Protein (CRP)	Latexpartikel-verstärkte Immunturbidimetrie
Procalcitonin (PCT)	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), Lumineszenzspektrometrie
Laktatdehydrogenase (LDH)	NADH-vermittelter Farbttest, Spektrometrie
Ferritin	Latexpartikel-verstärkte Immunturbidimetrie
Gesamt-Immunglobulin (IgG, IgM und IgA)	Immunnephelometrie
Quick-Wert bzw. International Normalized Ratio (INR)	Koagulometrie
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	Koagulometrie
Fibrinogen	Koagulometrie nach Clauss
D-Dimere	Latexpartikel-verstärkte Immunturbidimetrie
Anti-SARS-CoV-2-Antikörper (IgG, IgM, IgA)	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
Anti-Cardiolipin-Antikörper (IgG, IgM)	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
Anti-beta-2-Glykoprotein-Antikörper (IgG, IgM)	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Tab 2.4a: Parameter des verwendeten Laborprofils mit Messmethode

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte einerseits Hypothesen-bezogen und andererseits als explorative Datenanalyse in SPSS Statistics (IBM NY, USA, Version 1.0.0.1406).

Bei metrisch skalierten Variablen wurde entweder der Median oder der Mittelwert und die Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben und mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Wenn diese gegeben war und zusätzlich gemäß Levene-Test Varianzhomogenität bestand, wurden Hypothesentests mit einem T-Test angestellt. Andernfalls wurden nicht-parametrische Hypothesentests mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Kategorial skalierte Variablen wurden in Kreuztabellen als Anzahl und prozentualer Anteil dargestellt und Gruppenunterschiede mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt.

Zur Differenzierung der Vorhersagegüte von metrischen Parametern bezüglich bestimmter dichotomer Merkmalsausprägungen kam eine Receiver-operating-characteristics-Analyse (ROC-Analyse) zum Einsatz. Hierbei wird für beide Outcome-Formen eine Häufigkeitsverteilung erstellt und die Richtig-Positiven-Rate (Sensitivität) gegen die Falsch-Positiven-Rate (Unspezifität) aufgetragen. Bei vollständiger Überlappung der beiden Histogramme würde eine Gerade mit der Steigung 1 entstehen, was eine Zufälligkeit und somit schlechte diskriminatorische Fähigkeit des Parameters für das gewählte Outcome darstellen würde. Für die errechneten Kurven wird zusätzlich die Area under the curve (AUC) mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall geschätzt. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die Nullhypothese einer AUC von 0,5.

Die Feststellung des bestgeeigneten Cutoff-Wertes erfolgte anhand der Parameter der ROC-Analyse. Es wurde für jeden eingehenden Messwert die Summe aus Sensitivität und Spezifität für das jeweilige Outcome gebildet und derjenige Messwert mit der größten Summe als Cutoff-Parameter angenommen.

Für die Darstellung von linearen Zusammenhängen zweier Parameter wurden mittels Pearson-Korrelation eine Ausgleichsgerade modelliert. Direktionale Abhängigkeiten zwischen den Parametern wurden mittels Regressionsmodellen eruiert. Je nach Skalenniveau der untersuchten Parameter wurde entweder ein lineares oder binär-logistisch Regressionsmodell unter Ausschluss von Residuenabhängigkeit und Multikollinearität angewendet. Zur Beschreibung der Modellgüte wurde neben der Signifikanz auch das korrigierte R-Quadrat verwendet.

Grundsätzlich wurde eine zweiseitige α -Wahrscheinlichkeit von $<0,05$ als signifikant erachtet. Wurden in einem Gruppenvergleich mehrere Hypothesentests bei vergleichbaren Parametern getestet, wurde zusätzlich das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Methode korrigiert angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienkohorte

3.1.1 Ein- und Ausschluss von Patient*innenfällen

Es wurden 173 Patient*innenfälle als möglicherweise geeignet identifiziert. Hiervon wurde bei Einsichtnahme in die Daten festgestellt, dass bei drei Patient*innen trotz klinischer Einordnung als Covid-19-Fall keine positive SARS-CoV-2-PCR dokumentiert war. In drei Fällen konnte keine Serum-VEGF-Konzentration eruiert werden, sodass insgesamt 167 geeignete Datensätze in die Analyse gingen. Der erste eingeschlossene Patient war am 11.03.2020 aufgenommen worden, der letzte am 31.12.2020.

3.1.2 Zeitpunkt der VEGF-Messung

Die Bestimmung der VEGF-Konzentration wurde überwiegend zu frühen Behandlungszeitpunkten beauftragt. Dies ist in Abbildung 3.1a dargestellt. In 66,7 % der Fälle (n = 112) erfolgte dies am Aufnahmetag. An Tag 1 erfolgten 19 (11,3 %), Tag 2 6 (3,6 %), Tag 3 5 (3,0 %), Tag 4 3 (1,8 %) sowie an Tag 5 3 (1,8 %) entsprechende Laboraufträge. Das Maximum lag bei 44 Tagen nach Aufnahme.

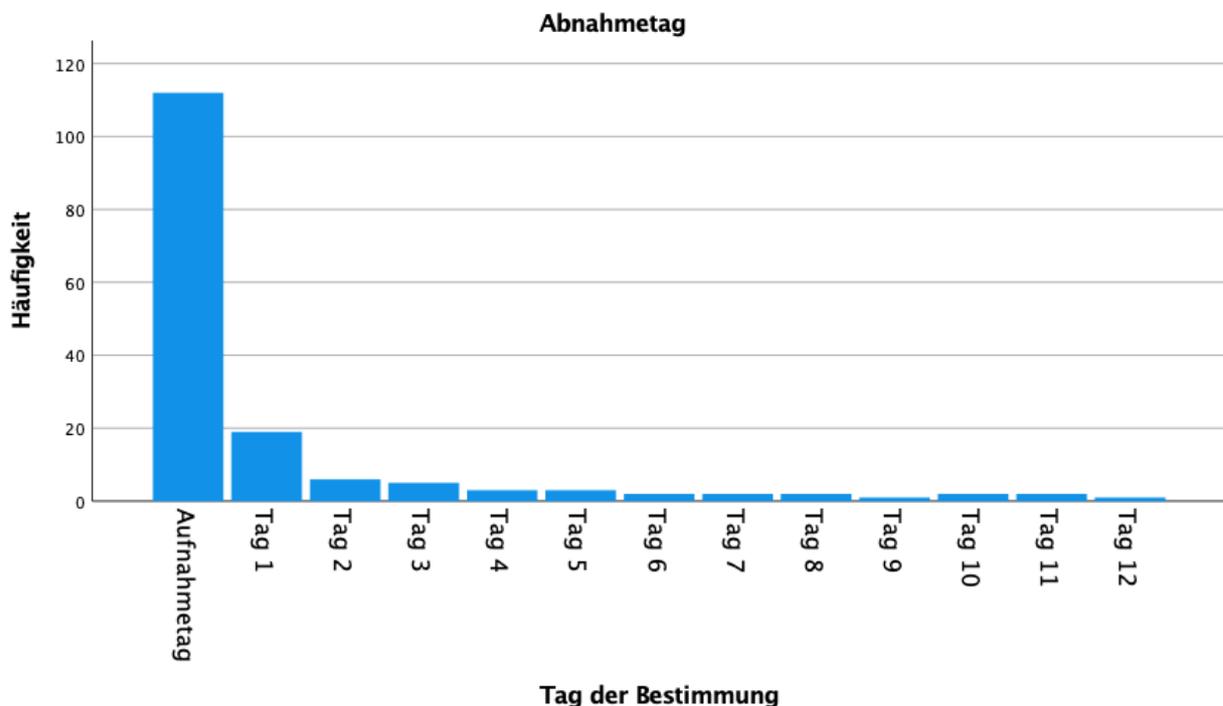


Abb 3.1a: Häufigkeitsverteilung der Zeitpunkte der VEGF-Bestimmung nach Aufnahme.

3.1.3 Charakteristika von Covid-19-Patient*innen und asymptomatisch SARS-CoV-2-Infizierten

Die Analyse der Basischarakteristika der Studienkohorte sowie der nach Symptomatik aufgeteilten Untergruppen (Covid-19-Erkrankten vs. SARS-CoV-2-Infizierte ohne respiratorische Symptome) ist der Tabelle 3.1a zu entnehmen (Josuttis et al., 2023). 56,9 % der Patient*innen waren männlich, das mittlere Alter betrug 63,67 Jahre (Standardabweichung +/- 17,5). Bezüglich Alter und Geschlecht unterschieden sich die Symptomgruppen nicht. Die Patient*innen waren mit einem mittleren Body-Mass-Index von 28,6 kg/m² im Schnitt übergewichtig, mit einem signifikant höheren BMI in der Gruppe der respiratorisch Symptomatischen. Die Behandlungsdauer war bei respiratorisch symptomatischen Patient*innen mit 17 Tagen (+/- 16) deutlich und signifikant länger als in der asymptomatischen Gruppe mit neun Tagen (+/- 8). In der gesamten Studienkohorte litten 65,6 % der Personen an arteriellem Hypertonus, 36,2 % an Diabetes mellitus sowie 14,5 % an chronischer Niereninsuffizienz. Bezüglich der Vorerkrankungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen unterschiedlicher Erkrankungsschwere nachgewiesen werden. Die Personen mit respiratorischer Symptomatik wurden häufiger in der Intensivmedizin behandelt (51,1 % vs. 21,4 %). Bei der Sterblichkeit bestand kein Gruppenunterschied, die Gesamtmortalität betrug 12 %.

		gesamt	keine resp. Symptomatik (n = 28)	respiratorische Symptomatik (n = 139)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	72 (43,1 %)	15 (53,6 %)	57 (41,0 %)	0,221 (C)
	männlich	95 (56,9 %)	13 (46,4 %)	82 (59,0 %)	
Alter [Jahre]	Mittelwert (SD)	63,67 (+/-17,5)	60,57 (+/-22,71)	64,30 (+/-16,29)	0,570 (U)
BMI [kg/m ²]	Mittelwert (SD)	28,6 (+/-5,3)	26,56 (+/- 5,73)	28,93 (5,17)	0,027 (U)
Behandlungs- dauer in Tagen	Mittelwert (SD)	16 (+/-15,5)	9 (+/-8)	17 (+/-16)	0,002 (U)
SpO2 bei Aufnahme [%]	Mittelwert (SD)	90,76 (+/-10,4)	93,21 (+/-18,52)	89,59 (+/-10,94)	0,165 (T)
Erster Behandlungsort	ambulant	6 (3,6 %)	3 (10,7 %)	3 (2,2 %)	n.ber.
	ITS	51 (30,5 %)	4 (14,3 %)	47 (33,8 %)	
	peripher	110 (65,9 %)	21 (75 %)	89 (64,0 %)	
VE: arterieller Hypertonus (aHT)	n (%)	109 (65,6 %)	17 (60,7 %)	92 (66,7 %)	0,545 (C)
VE: Diabetes mellitus (DM)	n (%)	60 (36,2 %)	9 (32,1 %)	51 (37,0 %)	0,629 (C)
VE: Nieren- insuffizienz (NI)	n (%)	24 (14,5 %)	2 (7,1 %)	22 (15,9 %)	0,227 (C)
Intensiv- pflichtigkeit	n (%)	77 (46,1 %)	6 (21,4 %)	71 (51,1 %)	0,004 (C)
Tod	überlebt	147 (88 %)	25 (89,3 %)	122 (87,8 %)	0,822 (C)
	verstorben	20 (12 %)	3 (10,7 %)	17 (12,2 %)	

Tab 3.1a: Charakteristika der Studienkohorte insgesamt und Vergleich der Charakteristika von asymptomatisch SARS-CoV-2-Infizierten gegenüber Covid-19-Erkrankten.

Für metrisch skalierte Variablen werden Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Für kategoriale Variablen ist pro Gruppe jeweils Anzahl (Anteil in Prozent) angegeben. P-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen respiratorisch symptomatisch und asymptomatischen Patient*innen und wurden mittels t-Test (T), Mann-Whitney-U-Test (U) oder Chi-Quadrat-Test (C) bestimmt. (n.ber: nicht berechnet)

Der Vergleich von ermittelten Laboranalyten bei Aufnahme (siehe Tab 3.2b) zeigte, dass in der Gruppe der Covid-19-Patient*innen mit respiratorischer Symptomatik die Lymphozytenzahl mit 1,226 Gpt/l signifikant niedriger war als bei SARS-CoV-2 Infizierten ohne eine respiratorische Einschränkung (1,574 Gpt/l). Außerdem waren die Ferritinkonzentration (gerundeter Mittelwert 1016 pg/l vs 609 pg/l), die Laktatdehydrogenase-Konzentration (6,29 µkat/l vs 5,12 µkat/l), die Konzentration des C-reaktiven Proteins (85,1 mg/l vs 57,5 mg/l) sowie die VEGF-Konzentration (418 pg/ml vs 261 pg/ml) bei Patient*innen mit respiratorischer Symptomatik signifikant höher als bei denen ohne eine entsprechende Einschränkung.

	gesamt		keine respiratorische Symptomatik		respiratorische Symptomatik		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
	Hämoglobin [mmol/l]	7,94	1,35	7,67	1,63	8,00	
Leukozyten [/pl]	8,61	8,04	8,87	4,94	8,56	8,54	0,352
Neutrophile Gran. [Gpt/l]	6,54	5,94	6,55	5,41	6,54	6,05	0,787
Lymphozyten (Gpt/l)	1,28	1,98	1,57	1,19	1,23	2,02	0,002*
NLR [Ratio]	10,00	25,08	5,42	6,02	10,78	26,93	0,072
Bilirubin [µmol/l]	11,52	19,17	14,83	15,72	11,04	19,66	0,448
PTT [sec]	39,02	9,48	37,70	9,62	39,29	9,46	0,244
INR [Ratio]	1,20	0,61	1,37	1,16	1,17	0,43	0,244
D-Dimer [mg/l]	2,42	3,74	3,45	4,84	2,28	3,57	0,252
eGFR (Krea) [ml/min/m ²]	53,83	13,60	51,07	15,49	54,39	13,19	0,281
Harnstoff [mmol/l]	7,68	6,920	9,77	12,00	7,25	5,30	0,46
Ferritin [pg/l]	959,87	940,83	609,33	621,62	1016,16	972,42	0,021
LDH [µkat/l]	6,15	2,67	5,12	3,15	6,29	2,58	0,006
CRP [mg/l]	80,54	77,99	57,58	86,41	85,17	75,67	0,003*
PCT [pg/l]	0,95	5,21	0,92	2,54	0,95	5,51	0,515
VEGF [pg/ml]	392,51	375,89	261,25	255,96	418,95	391,08	0,036

Tab 3.1b: Überblick über verschiedene Biomarker bei Aufnahme innerhalb der gesamten Studienkohorte und Vergleich zwischen SARS-CoV-2-Positiven mit und ohne respiratorische Symptomatik.

Die Angabe erfolgt in Mittelwert und Standardabweichung (SD). Die Signifikanzberechnung bezieht sich auf die beiden nach Symptomen gebildeten Untergruppen und erfolgte aufgrund von nicht normalverteilten Parametern mittels Mann-Whitney-U Test. Fett dargestellt sind p-Werte <0,05, dies wurde als Signifikanzniveau für die Bewertung der Unterschiede der VEGF-Konzentrationen angenommen. Bei Durchführung von mehreren ähnlichen Hypothesentests an weiteren Laborparametern erfolgte die Berechnung einer Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus auf 0,004 und Markierung mittels *. (NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

3.1.3 Überblick über Intensivbehandlung

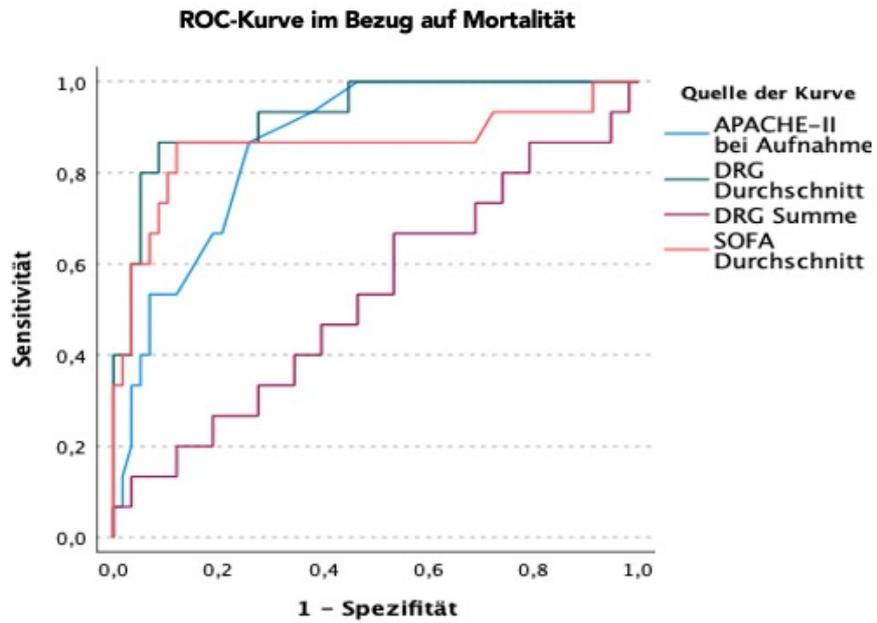
Es wurden insgesamt 71 Covid-19-Erkrankten der Studienkohorte in intensivmedizinisch behandelt. Hiervon litten 55 an einem Lungenversagen, also an einem so genannten ARDS nach den Berlin-Kriterien. Die Dauer des Lungenversagens betrug im Mittelwert 12,5 Tage (Standardabweichung +/- 8,24). Es waren 56 Covid-19-Patient*innen beatmet. Bei 38 Betroffenen wurden mindestens tageweise Verfahren der nicht-invasiven Ventilation eingesetzt, in 45 Fällen kamen auch invasive Beatmungsformen via Endotrachealtubus oder Trachealkanüle zur Anwendung. Von den 71 Intensivpatient*innen erlitten 23 ein akutes Nierenversagen, davon wurden 16 mit Nierenersatzverfahren und zwar alle initial mit kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse behandelt. Es wurden zwischen 2 und 50 Tagen dialysiert, im Mittelwert 13,25 Tage lang (+/-12,19).

3.1.4 Intensivmedizinische Scores und ihre Vorhersagegüte für Mortalität

Wie in der Methodik (siehe Kap. 2.3) beschrieben, erfolgte eine Erfassung von etablierten Score-Instrumenten. Ihre Vorhersagefähigkeit für das Überleben der Patient*innen wurde mittels ROC-Analyse überprüft (siehe Tab. 3.1c sowie Abb. 3.1b). Der bei Aufnahme erfasste APACHE-II-Score erreichte im Mittelwert 15,75 (Standardabweichung +/- 9,475) Punkte und zeigte mit einem ROC-Integral („AUC“) von 0,885 eine gute Diskriminationsfähigkeit bezüglich der Mortalität von Covid-19-Intensivpatient*innen. Der täglich erhobene SOFA-Score ergab im Durchschnitt der Behandlungstage einen Mittelwert von 4,9 Punkten (+/- 2,718), die AUC betrug 0,844. Die DRG-Aufwandspunkte ergaben im Mittelwert der Patient*innen in Summe 710 Punkte (+/- 683,77), dieser Parameter war zur Vorhersage von Versterben nicht geeignet. Im Tagesmittel betrug der DRG-Aufwandspunktemittelwert 43,89 (+/- 12,435) Punkte, mit einer exzellenten diskriminatorischen Fähigkeit (AUC = 0,949).

<u>Score</u>	<u>Anzahl der Berechnungen</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>SD</u>
APACHE-2	68	15,75	9,48
SOFA Durchschnitt	71	4,90	2,72
DRG-Aufwandspunkte Durchschnitt	71	43,89	12,44
DRG-Aufwandspunkte Summe	71	710	683,77

*Tab 3.1c: Score-Ergebnisse der intensivmedizinisch behandelten Covid-19-Patient*innen angegeben in Mittelwert und Standardabweichung (SD).*



	AUC	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
APACHE-2	0,885	<0,001	0,805	0,966
SOFA-Score Durchschnitt	0,844	<0,001	0,701	0,986
DRG-Aufwandspunkte Durchschnitt	0,949	<0,001	0,886	1,012
DRG-Aufwandspunkte Summe	0,530	0,731	0,359	0,700

Abb 3.1b: Intensivmedizinische Scores und Mortalität

oben: ROC-Kurven verschiedener intensivmedizinischer Scores für Mortalität

unten: entsprechende AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Nullhypothese AUC = 0,5) und 95%-Konfidenzintervall

3.2. Einflussfaktoren auf VEGF-Konzentration

3.2.1 Korrelation der VEGF-Konzentration bei Aufnahme mit Geschlecht und Vorerkrankungen

Die VEGF-Konzentration in verschiedenen Subgruppen der Kohorte ist als Mittelwert und Standardabweichung in der Tab. 3.2a dargestellt. VEGF war zwischen Patient*innen mit und ohne arteriellem Hypertonus (Mittelwert 487 pg/ml vs. 290,9 pg/ml) sowie mit oder ohne chronischer Niereninsuffizienz (Mittelwerte 572,2 pg/ml vs. 393,1 pg/ml) statistisch signifikant unterschiedlich. Die vorbestehende Vorerkrankung ging mit höheren Konzentrationen einher. Nicht unterschiedlich zeigten sich die VEGF-Konzentrationen zwischen Männern und Frauen und Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus.

		VEGF (in pg/ml)		p-Wert
		MW	SD	
Geschlecht	weiblich	440,3	443,0	0,874
	männlich	404,1	352,6	
VE: Hypertonus	kein vorbestehender art. Hypertonus	290,9	302,3	0,003
	vorbestehender art. Hypertonus	487,0	415,0	
VE: Diabetes mellitus	kein vorbestehender Diabetes mellitus	383,2	388,3	0,063
	vorbestehender Diabetes mellitus	487,2	391,2	
VE: Niereninsuffizienz	keine vorbestehende Niereninsuffizienz	393,1	382,4	0,02
	vorbestehende Niereninsuffizienz	572,2	411,3	

Tab 3.2.a: VEGF-Konzentration in Abhängigkeit von Geschlecht bzw. Vorerkrankungen. Angegeben sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Aufgrund der nicht gegebenen Normalverteilung der VEGF-Konzentration in den untersuchten Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test als statistischer Test verwendet.

3.2.2 Korrelation von VEGF mit Alter und Sauerstoffsättigung bei Aufnahme

In unserer Kohorte korrelierte die VEGF-Konzentration positiv linear mit dem Patient*innenalter. Dieser Zusammenhang war signifikant ($p = 0,007$) und wies ein Bestimmtheitsmaß R-Quadrat von 0,051 auf (siehe Abb. 3.2a). Der Regressionskoeffizient betrug etwa 5,4.

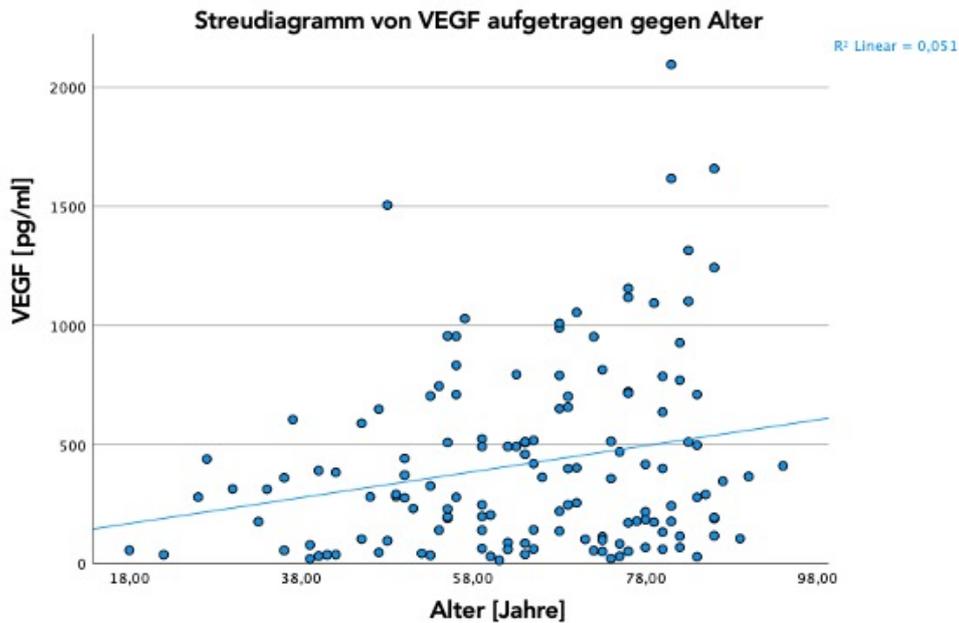


Abb 3.2a: Streudiagramm der VEGF-Konzentration [pg/ml] aufgetragen gegen das Patient*innenalter in Jahren. Die Ausgleichsgerade wurde mittels Pearson-Korrelation bestimmt ($p = 0,007$).

Die VEGF-Konzentration korrelierte negativ linear mit der ersten dokumentierten pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung bei den Covid-19-Patient*innen in der Studienkohorte (siehe Abb. 3.2b). Der Zusammenhang war hochsignifikant ($p < 0,001$), R-Quadrat betrug etwa 0,14. Im Rahmen dieses linearen Regressionsmodells würde die Sauerstoffsättigungszunahme um ein Prozent zu einem Abfall der VEGF-Konzentration um 13,3 pg/ml führen.

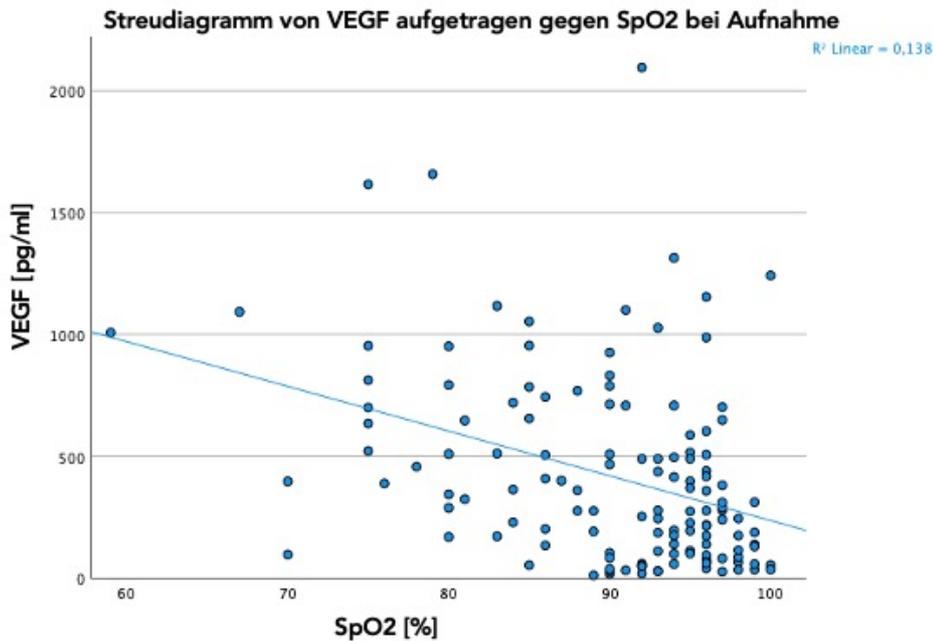


Abb 3.2b: Streudiagramm der VEGF-Konzentration [pg/ml] aufgetragen gegen die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bei Aufnahme [%]. Die Ausgleichgerade wurde mittels Pearson-Korrelation bestimmt ($p < 0,001$).

3.2.3 Regression verschiedener möglicher Einflussfaktoren auf die VEGF-Konzentration

In einem multivariaten Regressionsmodell mit den oben genannten demografischen, klinischen und apparativ erhobenen Parametern zeigte lediglich die Sauerstoffsättigung bei Aufnahme eine unabhängige Beziehung zur VEGF-Konzentration (siehe Tab. 3.2b). Die Variablen Alter, Geschlecht, BMI oder die untersuchten Vorerkrankungen hatten in der gemeinsamen Betrachtung der linearen Regression keine unabhängige Beziehung zur VEGF-Konzentration. Das Ergebnis war insgesamt mit einem R-Quadrat von 0,141 bestimmt und mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

	Regressionskoeffizient	95%-KI Obergrenze	95%-KI Untergrenze	Signifikanz
(Konstante)	1601,414	754,369	2448,460	0,000
Geschlecht	-25,622	-187,440	136,195	0,754
Alter [Jahre]	3,666	-3,018	10,351	0,279
Sauerstoff-Sättigung (SpO ₂) bei Aufnahme [%]	-13,527	-19,776	-7,278	<0,001
VE: arterieller Hypertonus	95,464	-129,043	319,970	0,401
VE: Diabetes mellitus	40,477	-129,249	210,202	0,637
VE: chronisches Nierenversagen	83,660	-142,133	309,453	0,464
Body Mass Index [kg/m ²]	-8,792	-24,539	6,954	0,271

Tab 3.2b: Lineares Regressionsmodell der klinischen Patient*innencharakteristika für die abhängige Variable VEGF-Konzentration.

Das Alter ist in Jahren angegeben, die Sättigung in %, das Geschlecht ist als 1/0 (männlich/weiblich) codiert, die Vorerkrankungen gehen jeweils bei Vorliegen als 1, bei Nichtvorliegen als 0 in das Modell ein. Aufgeführt ist neben der Signifikanz auch der Regressionskoeffizient und sein 95%-Konfidenzintervall. Die Gesamtmodellsignifikanz beträgt $p = 0,003$ (ANOVA), das korrigierte R-Quadrat 0,141.

Inwiefern die VEGF-Konzentration bei Aufnahme von anderen klassischen und prognostisch genutzten Covid-19-Laborparametern abhängig ist, wurde mit einem weiteren linearen Regressionsmodell geprüft (siehe Tab. 3.2c). Signifikante positive lineare Abhängigkeiten bestanden bezüglich der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) sowie der Leukozytenzahl. Das bei Aufnahme gemessene Procalcitonin (PCT) korrelierte signifikant negativ mit VEGF. Für CRP, LDH, Ferritin und D-Dimer konnte in der multivariaten Betrachtung keine Beziehung zur VEGF-Konzentration bei Aufnahme festgestellt werden. Das Gesamtmodell war signifikant ($p < 0,001$) und mit einem R-Quadrat von 0,235 bestimmt.

	Regressionskoeffizient	95%-KI Obergrenze	95%-KI Untergrenze	Signifikanz
(Konstante)	66,386	-92,728	225,499	0,410
CRP [mg/dl]	0,564	-0,276	1,404	0,186
NLR	10,032	3,088	16,977	0,005
Leukozyten [/pl]	13,940	5,466	22,415	0,001
PCT [pg/l]	-48,207	-82,176	-14,239	0,006
LDH [µkat/l]	18,149	-7,030	43,327	0,156
Ferritin [pg/l]	-0,004	-0,073	0,065	0,908
D-Dimer [mg/l]	-1,626	-19,671	16,419	0,859

Tab 3.2c: Lineares Regressionsmodell ausgewählter Laborparameter für die abhängige Variable VEGF-Konzentration.

Aufgeführt ist neben der Signifikanz auch der Regressionskoeffizient und sein 95%-Konfidenzintervall. Die Gesamtmodellsignifikanz beträgt $<0,001$ (ANOVA), das korrigierte R-Quadrat 0,235. (NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-reaktives Protein)

Die Zusammenführung der oben genannten Abhängigkeiten ergab, dass die VEGF-Konzentration in einer signifikanten Beziehung zu NLR, Leukozytenzahl sowie die Sauerstoffsättigung stand. VEGF weist in dieser Berechnung keine signifikante Abhängigkeit vom PCT auf. Das gemeinsame lineare Regressionmodell mit einer Gesamtsignifikanz von $p < 0,001$ ist in Tabelle 3.3d dargestellt.

	<u>Regressionskoeffizient</u>	<u>95%-KI</u> <u>Obergrenze</u>	<u>95%-KI</u> <u>Untergrenze</u>	<u>Signifikanz</u>
<i>(Konstante)</i>	1243,657	433,617	2053,698	0,003
NLR	7,796	0,199	15,392	0,044
Leukozyten [/ μ l]	12,954	4,258	21,651	0,004
PCT [pg/l]	-36,989	-74,815	0,838	0,055
SpO2 bei Aufnahme [%]	-10,949	-19,447	-2,450	0,012

Tab 3.2d: Gemeinsames Regressionsmodell für die Abhängigkeit der VEGF-Konzentration von den klinisch bzw. apparativ erhobenen und laboranalytisch signifikant korrelierenden Parametern. Das Modell ist mit $p < 0,001$ signifikant, das korrigierte R-Quadrat beträgt 0,205. (NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, PCT: Procalcitonin)

3.3. VEGF als möglicher Prädiktor für Erkrankungsschwere bei Covid-19

Die Frage, ob VEGF als Hinweisgeber für einen schweren Covid-19-Verlauf fungieren kann, wurde anhand verschiedener Parameter der Erkrankungsschwere überprüft. Die entsprechenden Analysen sind in den folgenden Abschnitten zusammengefasst.

3.3.1 Behandlungsdauer

Hinsichtlich der VEGF-Konzentration bei Aufnahme und der stationären Behandlungsdauer konnte in der linearen Regression ein Hinweis auf eine signifikante Beziehung gefunden werden. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.3a dargestellt.

Der Median der stationären Behandlungsdauer von überlebenden Covid-19-Patient*innen lag in der Studienkohorte bei 11 Tagen. Betrachtet man den Zusammenhang mit VEGF anhand der Kategorisierung dieses Behandlungsdauer-Medians, bestätigt sich, dass Patient*innen mit kürzerer Liegedauer signifikant niedrigere VEGF-Konzentrationen bei Aufnahme aufwiesen (im Durchschnitt 321,4 pg/ml vs. 458 pg/ml, $p = 0,011$).

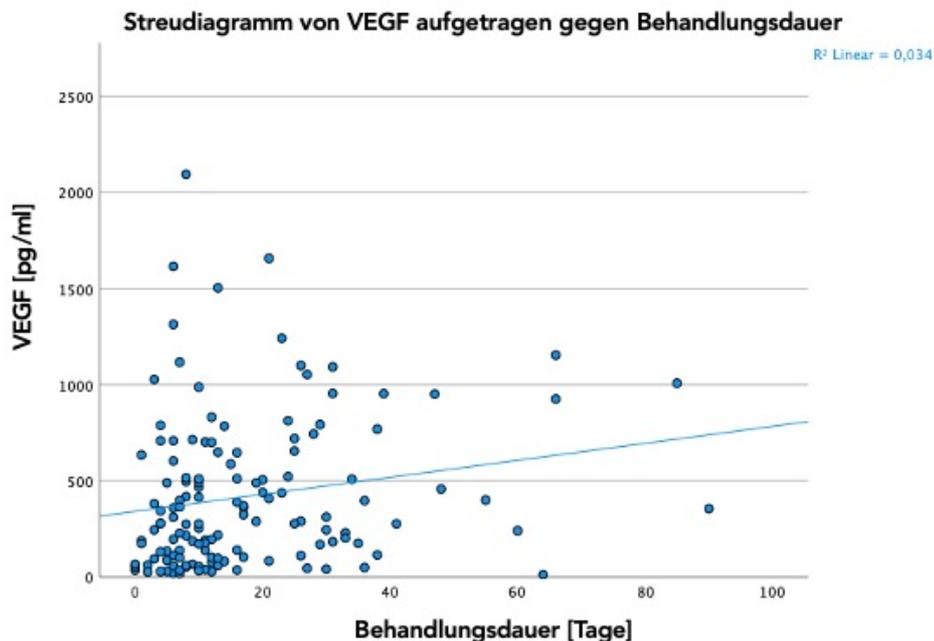


Abb 3.3a: Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Konzentration [pg/ml] aufgetragen gegen Behandlungsdauer [Tage]. Die Ausgleichsgerade wurde mittels Pearson-Korrelation bestimmt. Die Regression der Variablen ergibt einen signifikanten linearen Zusammenhang ($p = 0,03$).

3.3.2 Intensivpflichtigkeit

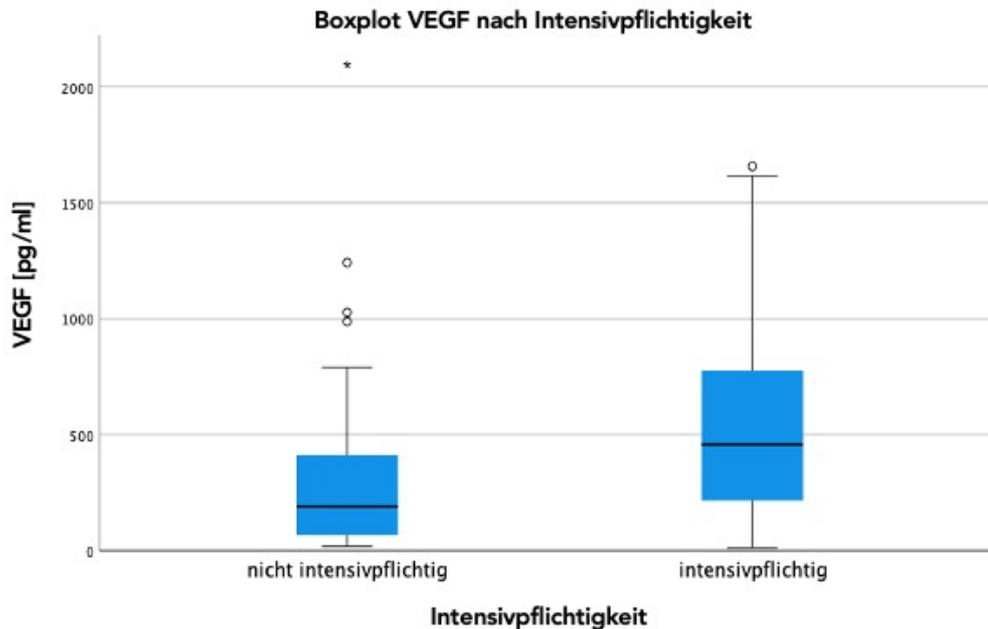
Vergleicht man die intensivpflichtigen und die normalstationsfähigen Covid-19-Patient*innen der Studienkohorte, zeigt sich, dass zwischen ihnen weder bezüglich Geschlecht, Alter noch bezüglich Body-Mass-Index ein relevanter Unterschied besteht (Josuttis et al., 2023). Patient*innen, die in der Intensivmedizin behandelt wurden, hatten erwartungsgemäß mit einem Durchschnittswert von 85 % eine hochsignifikant niedrigere Sauerstoff-Sättigung als die Kohorte der Normalstationspatient*innen, welche im Mittelwert SpO₂-Werte von rund 94 % bei Aufnahme aufwiesen (Tab. 3.3a).

Während die Vorerkrankungen Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz zwischen den beiden Gruppen nicht verschieden häufig waren, zeigt sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus. Die Odds Ratio für Intensivpflichtigkeit beträgt bei bestehendem arteriellen Hypertonus etwa 2,4 (gerundetes 95%-Konfidenzintervall 1,2-5,0). Diese Gruppenvergleiche sind in Tab. 3.3a dargestellt.

Die VEGF-Konzentration bei Aufnahme betrug in der Gruppe der normalstationsfähigen Patient*innen im Mittelwert 279,3 pg/ml. Die intensivmedizinisch behandelten Covid-19-Patient*innen wiesen mit 535,4 pg/ml signifikant höhere VEGF-Konzentrationen auf (siehe Abb. 3.3b).

		nicht intensivpflichtig (n = 68)	Intensivpflichtig (n = 71)	p-Wert	
Geschlecht	weiblich	Anzahl (%)	33 (48,5 %)	0,078 (C)	
	männlich	Anzahl (%)	35 (51,5 %)		
Alter [Jahre]	Mittelwert (SD)		63,10 (+/- 17,55)	65,45 (+/- 15,01)	0,495 (U)
BMI [kg/m ²]	Mittelwert (SD)		28,67 (+/-5,27)	29,06 (+/-5,15)	0,692 (U)
SpO ₂ bei Aufnahme [%]	Mittelwert (SD)		94,38 (+/-3,45)	85,07 (+/-13,43)	<0,001 (U)
VE: Hypertonus	Anzahl (%)		38 (56,7 %)	54 (76,1 %)	0,016 (C)
VE: Diabetes mellitus	Anzahl (%)		20 (29,9 %)	31 (43,7 %)	0,093 (C)
VE: Niereninsuffizienz	Anzahl (%)		13 (19,4 %)	9 (12,7 %)	0,281 (C)

Tab 3.3a: Charakteristika von intensivpflichtigen und normalstationsfähigen Covid-19-Erkrankten
Für metrisch skalierte Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD), für kategoriale Variablen Anzahl sowie Prozent angegeben. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte mittels t-Test (T), Mann-Whitney-U-Test (U) oder Chi-Quadrat-Test (C).
Die Odds Ratio für Intensivpflichtigkeit beträgt für Hypertonus 2,424 (95%KI: 1,170-5,023).



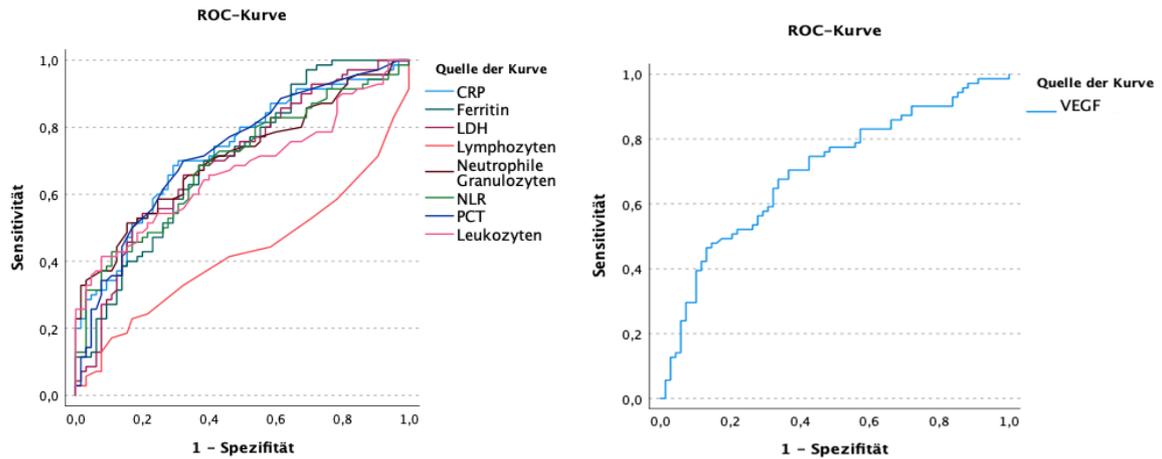
	nicht intensivpflichtig		intensivpflichtig		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
VEGF [pg/ml]	279,337	341,089	535,423	402,543	<0,001

Abb 3.3b: VEGF-Konzentrationen und Intensivpflichtigkeit bei Covid-19

oben: VEGF-Konzentrationen [pg/ml] bei Aufnahme bei Covid-19-Patient*innen ohne bzw. mit Intensivpflichtigkeit dargestellt als Boxplots.

unten: tabellarische Übersicht über die gruppenweisen VEGF-Konzentration, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (SD) sowie Signifikanz des Gruppenunterschiedes berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test. (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

Die Überprüfung, inwiefern sich bei Aufnahme gemessene laboranalytische Parameter zur Vorhersage einer Intensivpflichtigkeit im stationären Behandlungsverlauf eignen könnten, erfolgte mittels einer ROC-Analyse, welche in der Abb. 3.3c dargestellt ist. In der untersuchten Studienkohorte zeigten CRP, PCT, Ferritin, LDH, D-Dimer, Leukozytenzahl, Anzahl der neutrophilen Granulozyten, sowie das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten -nicht jedoch die Lymphozytenzahl alleine- eine diskriminatorische Fähigkeit in Bezug auf die Intensivpflichtigkeit bei Covid-19. Die VEGF-Konzentration bei Aufnahme konnte eine Intensivpflichtigkeit mit einer ähnlichen Prognosegüte wie die übrigen beschriebenen Parameter vorhersagen.



	AUC	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
CRP	0,730	<0,001	0,646	0,814
PCT	0,729	<0,001	0,644	0,814
Ferritin	0,702	<0,001	0,615	0,789
LDH	0,701	<0,001	0,613	0,789
D-Dimer	0,636	0,008	0,535	0,736
Leukozyten	0,672	<0,001	0,581	0,763
Lymphozyten	0,424	0,129	0,327	0,522
Neutrophile Granulozyten	0,711	<0,001	0,624	0,797
NLR	0,695	<0,001	0,607	0,783
VEGF	0,699	<0,001	0,612	0,787

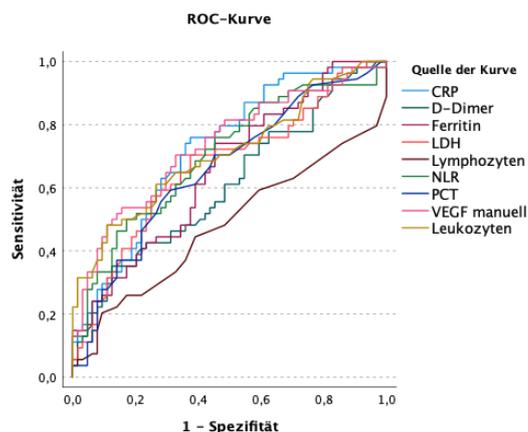
Abb 3.3c: Verschiedene Laborparameter und Intensivpflichtigkeit bei Covid-19
 oben: ROC-Kurven verschiedener Laborparameter in Bezug auf das Eintreten von Intensivpflichtigkeit bei Covid-19
 unten: Area-under-the-curve-Berechnungen (AUC) mit Signifikanz (Nullhypothese AUC = 0,5) und 95%-Konfidenzintervall (CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

3.3.3 Organversagen bei Covid-19

Wie in Kap. 2.3 (Methodik) beschrieben, wurde das Auftreten von Organdysfunktionen in der Studienpopulation dokumentiert. Ob die potentiell prognostischen Laborparameter auch für das Auftreten dieser Organversagen einen Vorhersagewert besitzen, wurde mittels ROC-Analyse bestimmt (Josuttis et al., 2023).

Potentiell prognostische Biomarker in Hinblick auf ARDS bei Covid-19

Rund 40 % der Covid-19-Patient*innen (n = 55) in der Studienkohorte wiesen im stationären Aufenthalt die Kriterien für ein *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* auf. Sowohl das bei Aufnahme gemessene CRP, als auch PCT, LDH, Ferritin, Leukozytenzahl, Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), D-Dimer und VEGF wiesen eine gute Vorhersagegüte für die spätere Entwicklung eines solchen Lungenversagens auf. Die VEGF-Konzentration zeigte hiervon die höchste AUC (siehe Abb. 3.3e).

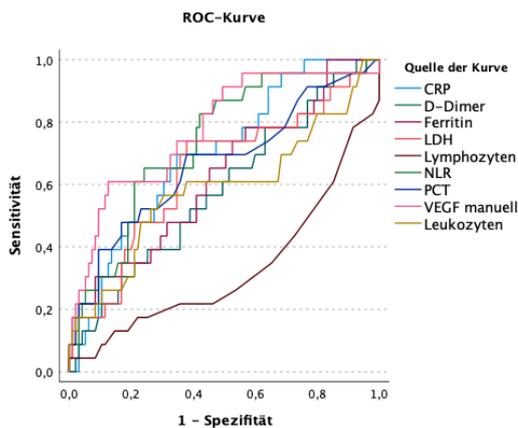


	AUC	Sign	95%-KI	
			von	bis
CRP	0,726	<0,001	0,635	0,816
PCT	0,659	0,002	0,560	0,758
Ferritin	0,657	0,002	0,559	0,755
LDH	0,667	0,001	0,568	0,766
D-Dimer	0,607	0,040	0,505	0,710
Leukozyten	0,708	<0,001	0,614	0,803
Lymphozyten	0,480	0,712	0,371	0,588
NLR	0,701	<0,001	0,605	0,796
VEGF	0,734	<0,001	0,642	0,825

Abb 3.3e: ROC-Analysen verschiedener Laborwerte für das Eintreten von Lungenversagen (ARDS) Jeweils links gezeigt ist die ROC-Kurve, rechts finden sich die entsprechenden AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Sign.), wobei als Nullhypothese eine AUC = 0,5 angenommen wurde. In den einzelnen Tabellen ist außerdem das 95%-Konfidenzintervall des ROC-Integrals aufgeführt. (CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

Potentiell prognostische Biomarker im Hinblick auf Nierenversagen bei Covid-19

23 Covid-19-Patient*innen in der Studie erfüllten die Kriterien eines akuten Nierenversagens. Die Analyse der Aufnahmeparameter ergab, dass die Entstehung dieses Organversagens anhand von CRP, PCT, LDH, NLR, Lymphozytenzahl sowie VEGF signifikant diskriminiert werden konnte. Wie beim ARDS zeigte VEGF das größte ROC-Integral und somit die beste Vorhersagegüte.

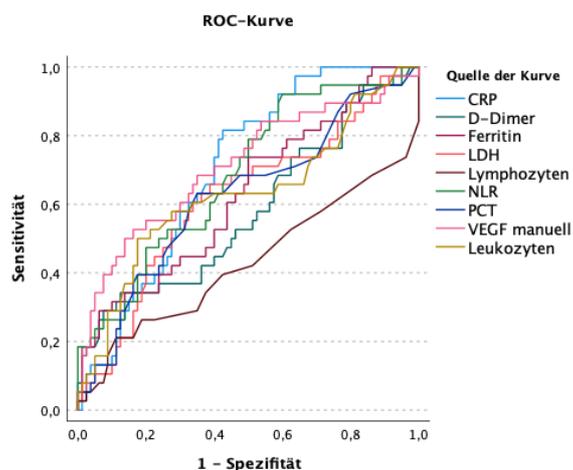


	AUC	Sign	95%-KI	
			von	bis
CRP	0,695	0,001	0,583	0,807
PCT	0,666	0,015	0,532	0,800
Ferritin	0,626	0,057	0,496	0,756
LDH	0,642	0,036	0,509	0,775
D-Dimer	0,582	0,214	0,453	0,712
Leukozyten	0,585	0,256	0,438	0,732
Lymphozyten	0,329	0,013	0,193	0,464
NLR	0,735	<0,001	0,625	0,844
VEGF	0,776	<0,001	0,666	0,886

Abb 3.3f: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Eintreten von Nierenversagen
Links gezeigt ist die ROC-Kurve, rechts finden sich die entsprechenden AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Sign.), wobei als Nullhypothese eine AUC = 0,5 angenommen wurde. In der Tabelle ist außerdem das 95%-Konfidenzintervall des ROC-Integrals aufgeführt. (CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

Potentiell prognostische Biomarker im Hinblick auf Schock bei Covid-19

Insgesamt bestand bei 38 Patient*innen ein Kreislaufversagen definiert anhand des Katecholaminbedarfs (siehe Kap.2.3). Das Auftreten eines kardiozirkulatorischen Schocks wies eine Assoziation mit einigen, bei Aufnahme gemessenen Laborparametern auf. Er trat bei höheren Werten von CRP, PCT, Ferritin, LDH, Leukozyten- und Lymphozytenzahl sowie VEGF signifikant häufiger auf. Erneut wies VEGF die höchste AUC der untersuchten Laborparameter und damit die beste Diskriminationsfähigkeit zwischen Entstehung bzw. Nichtentstehung eines Schocks auf (siehe Abb. 3.3g).



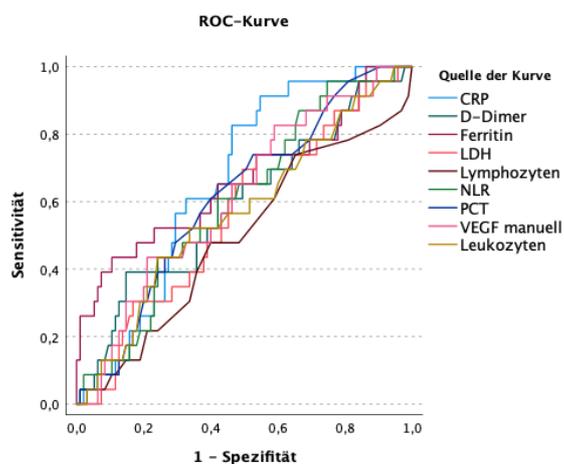
	AUC	Sign	95%-KI	
			von	bis
CRP	0,705	<0,001	0,612	0,797
PCT	0,624	0,028	0,513	0,735
Ferritin	0,630	0,018	0,522	0,739
LDH	0,619	0,036	0,508	0,730
D-Dimer	0,580	0,169	0,466	0,695
Leukozyten	0,631	0,026	0,516	0,746
Lymphozyten	0,430	0,261	0,307	0,552
NLR	0,687	<0,001	0,585	0,788
VEGF	0,713	<0,001	0,607	0,818

Abb 3.3g: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Auftreten eines kardiozirkulatorischen Schocks. Links gezeigt ist die ROC-Kurve, rechts finden sich die entsprechenden AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Sign.), wobei als Nullhypothese eine AUC = 0,5 angenommen wurde. In der Tabelle ist außerdem das 95%-Konfidenzintervall des ROC-Integrals aufgeführt. (CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

Potentiell prognostische Biomarker im Hinblick auf Delir bei Covid-19

Zusätzlich wurde das Vorliegen eines Delirs in 23 Studienpatient*innen registriert und eine diesbezügliche ROC-Analyse der Aufnahmelaborparameter durchgeführt.

CRP sowie Ferritin wiesen eine diesbezügliche diskriminatorische Fähigkeit auf (siehe Abb. 3.3h). Alle übrigen untersuchten Laborparameter, VEGF eingeschlossen, zeigten keine signifikant von der Nullhypothese 0,5 abweichende AUC. Dies bedeutet, dass anhand der Laborwertausprägung keine Aussage zur Auftretenswahrscheinlichkeit eines Delirs gemacht werden konnte.



	AUC	Sign	95%-KI	
			von	bis
CRP	0,664	0,002	0,560	0,768
PCT	0,614	0,063	0,494	0,734
Ferritin	0,661	0,023	0,522	0,800
LDH	0,565	0,314	0,439	0,690
D-Dimer	0,591	0,181	0,458	0,724
Leukozyten	0,570	0,295	0,439	0,701
Lymphozyten	0,493	0,920	0,359	0,627
NLR	0,601	0,100	0,481	0,721
VEGF	0,613	0,069	0,491	0,735

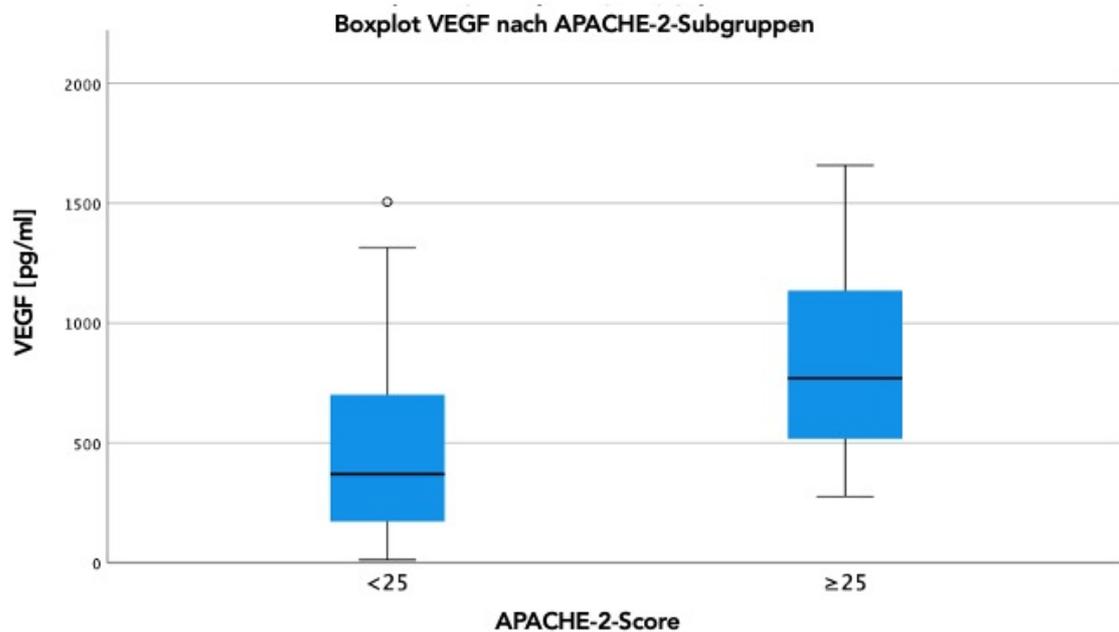
Abb 3.3h: ROC-Analyse verschiedener Laborwerte für das Auftreten eines Delires.

Links gezeigt ist die ROC-Kurve, rechts finden sich die entsprechenden AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Sign.), wobei als Nullhypothese eine AUC = 0,5 angenommen wurde. In der Tabellen ist außerdem das 95%-Konfidenzintervall des ROC-Integrals aufgeführt. (CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, LDH: Laktatdehydrogenase, NLR: Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

3.3.4 Zusammenhang von VEGF mit intensivmedizinischen Scores

Auch in der Zusammenfassung von Organinsuffizienzsurrogaten anhand des APACHE-2-Score zeigte sich eine positive lineare Korrelation mit VEGF. Der Regressionskoeffizient lag bei 14,4 (R-Quadrat = 0,101/ p = 0,005).

Anhand des Cutoff-Punktwertes von 25 wurde eine Kategorisierung der Intensivpatient*innen vorgenommen (siehe Kap. 2.3). Die Patient*innengruppe mit höheren APACHE-2-Werten bei Intensivaufnahme wiesen signifikant höhere VEGF-Konzentrationen bei Krankenhausaufnahme auf (Josuttis et al., 2023). Dies ist Abb. 3.3i dargestellt.



	APACHE-2-Score <25		APACHE-2-Score ≥ 25		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
VEGF [pg/ml]	455,970	355,187	875,425	476,286	0,006

Abb 3.3i: VEGF und APACHE-2-Score
 oben VEGF-Konzentrationen [pg/ml] bei Aufnahme bei intensivpflichtigen Covid-19-Patient*innen kategorisiert anhand des APACHE-2-Scores dargestellt als Boxplots.
 unten: tabellarische Übersicht über die gruppenweisen VEGF-Konzentration, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (SD) sowie Signifikanz des Gruppenunterschiedes berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test. (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

3.3.5 Mortalität

Hinsichtlich des Alters, der Sauerstoffsättigung bei Aufnahme sowie einiger Vorerkrankungen (Hypertonus, Diabetes mellitus) waren deutliche Verteilungsunterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Covid-19 Patient*innen erkennbar. Eine entsprechende Gegenüberstellung einiger Charakteristika ist in Tabelle 3.3c gezeigt.

So waren die Patient*innen mit letalem Erkrankungsausgang signifikant älter (80 Jahre vs. 62 Jahre), sie hatten eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung bei Aufnahme (84,4 % vs. 90,3 %) und litten häufiger an Vorerkrankungen wie arteriellem Hypertonus oder Diabetes mellitus. In der Studienkohorte waren alle Verstorbenen an arteriellem Hypertonus vorerkrankt. Die Odds Ratio für Mortalität betrug bei Patient*innen mit Diabetes 3,71 (95%-Konfidenzintervall von 1,28-10,76).

		überlebt (n = 122)	verstorben (n = 17)	p-Wert	
Geschlecht	weiblich	Anzahl (%)	50 (41 %)	7 (41,2 %)	0,988 (C)
	männlich	Anzahl (%)	72 (59 %)		
Alter [Jahre]	Mittelwert (SD)		62,08 (+/-16,03)	80,24 (+/-6,04)	<0,001 (U)
BMI [kg/m ²]	Mittelwert (SD)		29,12 (+/- 5,4)	27,65 (+/- 3,11)	0,403 (U)
Behandlungsdauer [Tage]	Mittelwert (SD)		17 (+/-17)	19 (+/-15)	0,565 (U)
SpO2 bei Aufnahme [%]	Mittelwert (SD)		90,28 (+/- 11,15)	84,44 (+/- 7,63)	0,001 (U)
VE: Hypertonus	Anzahl (%)		75 (62 %)	17 (100 %)	0,002 (Chi)
VE: Diabetes mellitus	Anzahl (%)		40 (33,1 %)	11 (64,7 %)	0,013 (Chi)
VE: Niereninsuffizienz	Anzahl (%)		17 (14 %)	5 (29,4 %)	0,107 (C)

Tab 3.3b: Charakteristika von verstorbenen und überlebenden Covid-19-Erkrankten.

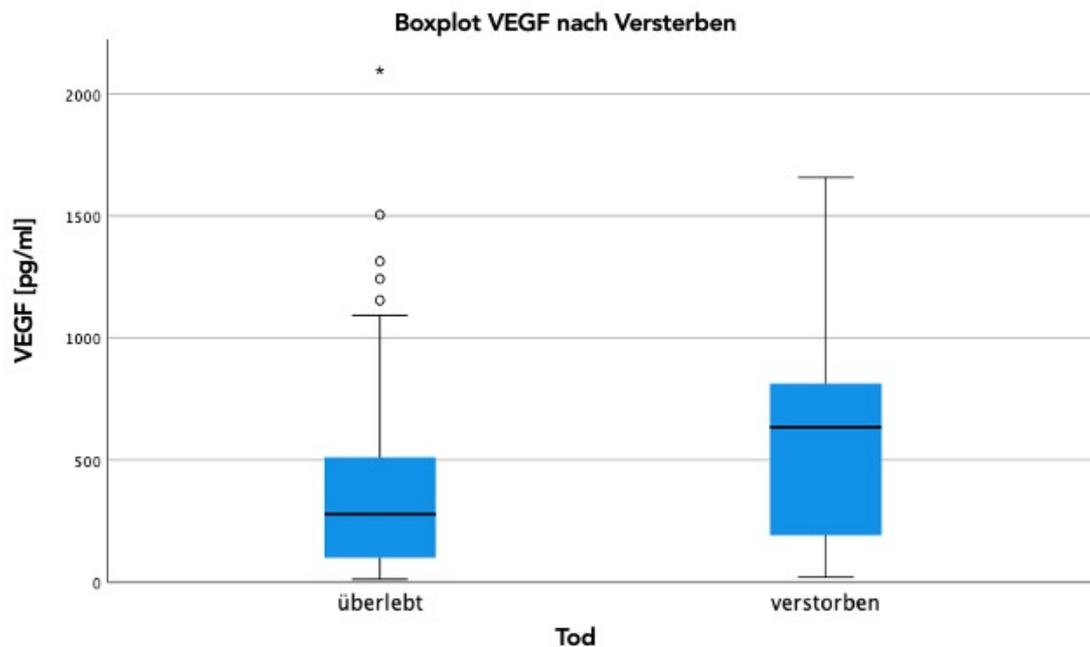
Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (SD) sowie Anzahl und Prozent. P-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (U) oder Chi-Quadrat (C) bestimmt.

Aus der Tabelle ergeben sich folgende Odds Ratios für Mortalität:

VE Diabetes mellitus 3,71 (95%-Konfidenzintervall 1,28-10,76)

VE Niereninsuffizienz 2,55 (95%-Konfidenzintervall 0,80-8,15)

Überlebende Covid-19 Patient*innen zeigten bei Aufnahme niedrigere VEGF-Konzentrationen als diejenigen, die im Verlauf verstarben (Josuttis et al., 2023). Die Standardabweichung betrug 503,0 pg/ml respektive 365,2 pg/ml. Trotz dieser großen Streuung der Parameter in beiden Gruppen ist der Unterschied der VEGF-Konzentration bei Aufnahme signifikant (siehe Abb.3.3f).



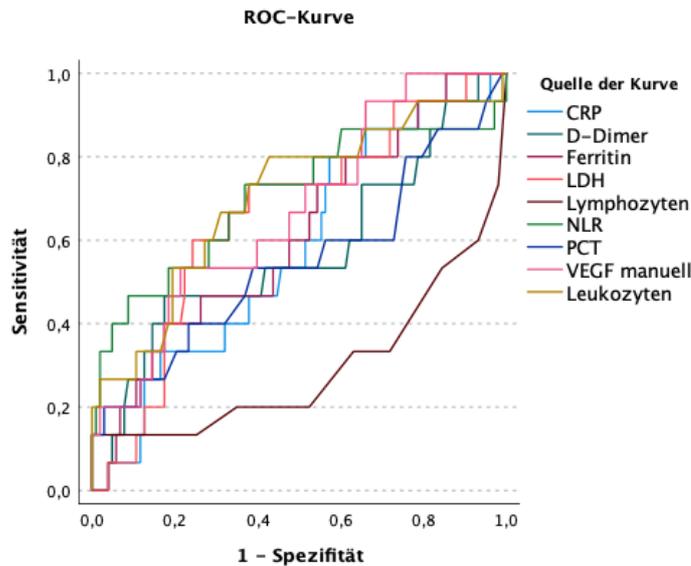
	überlebt		verstorben		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
VEGF [pg/ml]	388,578	365,198	636,912	503,038	0,041

Abb 3.3j: VEGF und Mortalität

oben VEGF-Konzentrationen [pg/ml] bei Aufnahme bei überlebenden und verstorbenen Covid-19-Patient*innen dargestellt als Boxplots.

unten: tabellarische Übersicht über die gruppenweisen VEGF-Konzentration, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (SD) sowie Signifikanz des Gruppenunterschiedes berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test.

Wir untersuchten die diagnostische Validität der weiter oben aufgeführten Laborparameter in Hinblick auf einen letalen Verlauf der Covid-19 Erkrankung mit Hilfe einer ROC-Analyse. Die Wertigkeit für die Vorhersage eines Versterbens von verschiedenen Laborwerten ist in der ROC-Analyse in Abbildung 3.3f gezeigt. LDH, Leukozytenzahl und Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) weisen wie auch VEGF einen signifikante diskriminatorische Fähigkeit auf (Josuttis et al., 2023).



	AUC	Sign	95%- KI	
			von	bis
CRP	0,578	0,300	0,431	0,724
PCT	0,547	0,609	0,368	0,725
Ferritin	0,612	0,145	0,461	0,762
LDH	0,657	0,031	0,514	0,800
D-Dimer	0,573	0,408	0,400	0,746
Leukozyten	0,703	0,010	0,549	0,857
NLR	0,703	0,020	0,532	0,874
VEGF	0,670	0,019	0,528	0,812

Abb 3.3k: Verschiedene Laborwerte und Mortalität
 oben: ROC-Kurven verschiedener Laborwerte für Mortalität
 unten: entsprechende AUC-Berechnungen mit Signifikanz (Nullhypothese AUC = 0,5) und 95%-Konfidenzintervall

3.3.6. VEGF-Konzentration als diagnostischer Marker für verschiedene Outcomes: Cutoff-Berechnungen

Abschließend erfolgten anhand von ROC-Analysen Berechnungen der optimalen Cutoff-Werte für die Konzentration von VEGF in Hinblick auf verschiedene Outcomes. In der Tabelle 3.3e ist derjenige Parameter der VEGF-Konzentration aufgeführt, welcher für das beschriebene Outcome die höchste Summe von Sensitivität und Spezifität aufweist. Naturgemäß nimmt bei einer Festlegung eines höheren Cutoff-Wertes die Sensitivität zulasten der Spezifität zu. In der Studienkohorte lag beispielsweise bei einer VEGF-Konzentration von 277 pg/ml die Sensitivität für einen intensivpflichtigen Verlauf bei 70,4 %, die Spezifität lag bei 63,2 %.

Bei einer VEGF-Konzentration von 399 pg/ml gelang die Vorhersage eines Versterbens im stationären Verlauf mit einer Sensitivität von 58,8 %, während die Spezifität bei 63,3 % lag.

	<u>VEGF-Konzentration</u>	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
Intensivpflichtigkeit	277 pg/ml	70,4 %	63,2 %
ARDS	279 pg/ml	70,9 %	61,9 %
Nierenversagen	399 pg/ml	73,9 %	66,4 %
Tod	399 pg/ml	58,8 %	63,3 %

Tab 3.3c: Berechnung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene klinische Outcomes. Optimaler Cutoff ist in dieser Analyse die gemessene VEGF-Konzentration mit der maximalen Summe von Sensitivität und Spezifität.

Wir nutzten den in Abb. 3.3d dargestellten optimalen Grenzwertes für Intensivpflichtigkeit (277 pg/ml) für eine Berechnung der folgenden Odds-Ratios. Bei erhöhtem VEGF lag das Chancenverhältnis zu versterben bei 2,25 (95%-Konfidenzintervall 0,75-6,77). Die Entstehung eines ARDS war bei übergrenzwertigem VEGF 4,73-fach wahrscheinlicher (2,21-10,12). Das Bestehen von erhöhtem VEGF erhöhte die Odds für eine invasive Beatmung um das 3,4-fache (1,57-7,40). Nierenversagen trat 12,06-fach (2,7-53,8), Delir 2,83-fach (1,04-7,7) sowie Schock 3,85-fach (1,66-9,0) häufiger auf.

4. Diskussion

4.1 VEGF-Bestimmung

Die Covid-19-Pandemie hat Gesellschaften und Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt an die Grenzen der Belastbarkeit gebracht. Es wurde großer wissenschaftlicher Aufwand betrieben, die pathophysiologischen Prinzipien der Erkrankung aufzuklären und vorherzusagen, welche Faktoren dazu beitragen, dass bestimmte Patient*innen schwere Krankheitsverläufe erleiden und sogar versterben und bestimmte Personen nur leicht erkranken oder trotz SARS-CoV-2-Infektion keine entsprechenden Symptome aufweisen.

In der Einleitung Kap. 1.5 wurde bereits aufgeführt, dass erhöhte Konzentrationen verschiedener Inflammationsmarker wie beispielsweise Ferritin, C-reaktives Protein oder Procalcitonin, aber auch erhöhte Leukozytenzahl bzw. Verschiebungen von Leukozytensubpopulationen mit schweren Covid-19-Verläufen assoziiert sind. Die klinische Erscheinung der Lungenkrankheit Covid-19 unterscheidet sich von anderen viralen Lungenerkrankungen bzw. klassischem ARDS insbesondere durch die endotheliale Inflammationsreaktion, pulmonale Neovaskularisationen und die Neigung zu mikro- und makroskopischen Gefäßthrombosen. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass proangiogene Botenstoffe eine relevante Rolle im Voranschreiten der Covid-19-Erkrankung spielen (Martini, 2020). Hierbei wurde insbesondere auf die beschriebenen Interaktionen von VEGF mit dem Gerinnungssystem hingewiesen. Durch verschiedene VEGF-abhängige Prozesse werden tendenziell prokoagulatorische Zustände unterstützt, außerdem wird in komplexer Weise in die Regulation der Fibrinolyse eingegriffen (siehe Kap. 1.6.1). Insbesondere aufgrund der Einflussnahme auf endotheliale Anpassungsprozesse und das Gerinnungssystems erschien die Hypothese, dass VEGF im Zusammenhang mit Covid-19 eine pathogenetische Rolle besitzen könnte, plausibel.

Im BG-Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin wurde frühzeitig entschieden, den Marker VEGF zur Einschätzung der endothelialen Involvierung bei SARS-CoV-2-Infizierten und Covid-19-Erkrankten in das Routinelaborprofil bei Aufnahme oder Erstdiagnose aufzunehmen. In Kap. 3.1.2. ist dargestellt, dass die Bestimmung in der Vielzahl der Fälle sehr früh im Behandlungsablauf erfolgte. In zwei Drittel der Patient*innen erfolgte eine VEGF-Quantifizierung am Aufnahmetag.

4.2 Einflussfaktoren auf die VEGF-Konzentration bei Aufnahme

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst angestrebt, Einflussfaktoren auf die VEGF-Konzentration herauszuarbeiten. In Kap. 3.2 ist dargestellt, dass im Rahmen der explorativen Datenanalyse zunächst univariate Zusammenhänge untersucht wurden, um dann in linearen Regressionsmodellen eine multivariate Abhängigkeit zu suchen. Zusammengefasst ergaben sich univariate Abhängigkeiten der VEGF-Konzentration bei Aufnahme mit Alter, vorbestehendem Hypertonus oder Diabetes sowie der Sauerstoffsättigung bei Aufnahme. Außerdem zeigen sich lineare Korrelationen mit Laborparametern wie der Leukozytenzahl und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio sowie eine negative Assoziation mit PCT. In einem gemeinsamen multivariaten Regressionsmodell zeigte sich schlussendlich, dass die Leukozytenzahl, NLR und die Sauerstoffsättigung bei Aufnahme eine signifikante Einflussgröße auf VEGF in unserem Datensatz darstellen (Kap 3.2.3).

Der biochemische Hypoxie-Sensor-Mechanismus und die durch ihn ausgelöste VEGF-Induktion ist bereits seit vielen Jahren aufgeklärt (Apte et al., 2019; Nieves et al., 2009). In Zellkulturen und Tiermodellen konnte eine Hypoxie-induzierte VEGF-Expressionserhöhung deutlich gezeigt werden (Minchenko et al., 1994; Ramakrishnan et al., 2014). Dass auch die abgeleitete pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung eine Assoziation mit VEGF-Konzentrationen erlaubt, ist ein bisher nicht beschriebener Befund. Determinierend für das systemische Sauerstoffangebot ist neben dem Herzminutenvolumen auch der Sauerstoffgehalt des Blutes, der sich neben der Sauerstoffsättigung auch aus dem Hämoglobin-Gehalt ergibt. Für die Gewebeoxygenierung ist zusätzlich die Perfusion relevant. Insofern ist die Assoziation der VEGF-Konzentration mit der Sauerstoff-Sättigung, welche also nur sehr eingeschränkte Rückschlüsse auf die Sauerstoffversorgung ermöglicht und in dieser Arbeit nur einmalig punktuell erfasst wurde, bemerkenswert. Es sind vielfältige Abhängigkeiten der Sauerstoffsättigungen von Kovariablen wie Vorerkrankungsstatus, Alter oder Covid-19-Erkrankungsschwere denkbar. Außerdem besteht eine Interdependenz von Hypoxie und Inflammation, die mechanistisch noch nicht suffizient verstanden ist (Eltzschig and Carmeliet, 2011). In dieser Arbeit bezieht sich der Befund der Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung und VEGF ausschließlich auf Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion, sodass nicht zwingend eine Übertragbarkeit auf andere Kollektive angenommen werden kann. Für zukünftige Forschungsfragestellungen erscheint eine VEGF-Konzentrationsbestimmung von Patient*innen mit erniedrigtem Sauerstoffangebot außerhalb des Covid-19-Kontextes lohnenswert.

Es ist bereits beschrieben, dass bestimmte humorale inflammatorische Marker eine Assoziation mit der VEGF-Konzentrationen aufweisen, wobei die genauen Einflussfaktoren auf die VEGF-Expression und -sekretion nicht geklärt sind (Gorenjak et al., 2019). Interessanterweise wurde

auch gezeigt, dass bestimmte Leukozytensubpopulationen die Fähigkeit besitzen, VEGF freizusetzen (Hoeres et al., 2018). Hiermit korrespondiert der Befund der vorliegenden Arbeit, dass sich eine signifikant positive Beziehung zwischen der VEGF-Konzentration einerseits und der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio bzw. der Leukozytenzahl ergibt. Für verschiedene Akute-Phase-Mediatoren wie CRP und Ferritin waren keine Assoziation mit VEGF ablesbar. Die Regulation von PCT unterscheidet sich relevant von der anderer diagnostisch genutzter Entzündungsparameter. So sind für die Expressionssteigerung neben Zytokinen auch Lipopolysaccharide notwendig. Außerdem wird im Zusammenhang der PCT-Regulation Interferonen ein inhibierender Einfluss zugeschrieben, während eine gleichsinnige Assoziation von Interferon- γ und VEGF im Zellkulturmodell beschrieben ist (Hoeres et al., 2018). Dies könnte als eine Erklärung für die auffällige, negative Korrelation von VEGF mit PCT im Regressionsmodell angenommen werden (siehe Kap. 3.2.3).

Der Befund, dass auch bestehender Hypertonus oder Diabetes sowie höheres Lebensalter mit erhöhten VEGF-Konzentrationen von SARS-CoV-2-Infizierten einhergehen, kann damit erklärt werden, dass den genannten Vorerkrankungen gemein ist, dass sie mit einer Erhöhung verschiedener proinflammatorischer Zytokine (wie etwa Interleukin-6 oder TNF-alpha) vergesellschaftet sind (Esser et al., 2014; Rea et al., 2018). Auch steigendes Lebensalter an sich konnte mit einer zunehmenden inflammatorischen Aktivität und einer vermehrte Zytokinsekretion in Verbindung gebracht werden (Chung et al., 2019). VEGF weist bekanntermaßen eine Assoziation mit diesen proinflammatorischen Markern, wie etwa mit IL-6 und TNF-alpha, auf (Gorenjak et al., 2019). Insofern kann die Vermutung angestellt werden, dass der vorliegende positive Zusammenhang von VEGF und Lebensalter über proinflammatorische Zytokine vermittelt wird.

Bei der Regressionsanalytik überprüften wir ausschließlich auf lineare Zusammenhänge, auch wenn aufgrund der komplexen gegenseitigen Einflüsse nicht sicher eine lineare Beziehung zwischen den einzelnen Variablen angenommen werden kann. Dies spiegelt sich in den verhältnismäßig niedrigen Bestimmtheitsmaßen wider. Grundsätzlich ist zu betonen, dass retrospektiv regressionsmathematisch gezeigte Zusammenhänge keine Kausalitätsaussagen ermöglichen.

Das untersuchte Patient*innen-Kollektiv ist heterogen und die Krankheitsprozesse der SARS-CoV-2-Infektion sind im Einzelfall sehr unterschiedlich weit fortgeschritten. Aufgrund der Fokussierung auf SARS-CoV-2-positive Patient*innen erfolgte in dieser Analyse keine Berücksichtigung möglicher klinisch definierter Confounder. So wäre es etwa möglich, dass vorbestehende Malignome zu erhöhten VEGF-Leveln geführt haben könnten. Es erscheint aber

unwahrscheinlich, dass in unserer Kohorte seltene Komorbiditäten relevant Einfluss auf die untersuchten Beziehungen genommen haben.

Das gewählte Vorgehen stellt eine vereinfachende Modellierung dar, welche relevante und signifikante Zusammenhänge von Leukozytenzahl, Leukozytensubpopulationen und Hypoxie in SARS-CoV-2-Fällen vermuten lässt, es sollte jedoch in größeren Beobachtungsstudien eine zielgerichtete und confounder-bereinigte Validierung erfolgen.

4.3 VEGF und Erkrankungsverläufe

4.3.1 VEGF und SARS-CoV-2-positive Patient*innen ohne Covid-19

Im Weiteren beschreibt diese Arbeit die Assoziation von VEGF-Konzentrationen mit klinischen Verlaufsformen der SARS-CoV-2-Infektion. Wir grenzten eine Gruppe von Patient*innen ab, die aufgrund des Fehlens von respiratorischen Symptomen trotz SARS-CoV-2-Nachweis definitionsgemäß nicht an Covid-19 erkrankt waren. Diese umfassten die Gruppe derjenigen, die im Rahmen von Routinetestungen als SARS-CoV-2-positiv auffielen. Diese Gruppe wies signifikant niedrigere VEGF-Konzentrationen auf als diejenigen Patient*innen, die im Krankheitsverlauf respiratorische Symptome aufwiesen (535 vs 279 pg/ml, $p < 0,001$).

Die Vielfalt der Vorstellungsgründe, mit denen diese Patient*innen im Unfallkrankenhaus Berlin behandelt wurden, erzeugt ein sehr heterogenes Kollektiv. Dass es sich keineswegs um eine gesunde Kontrollgruppe handelt, zeigt sich in Tabelle 3.1a. Die mittlere Behandlungsdauer war zwar geringer als in der Gruppe der Covid-19-Betroffenen, betrug jedoch immer noch neun Tage. Auch, wenn eine intensivmedizinische Behandlung signifikant seltener nötig war als bei Covid-19-Patient*innen, musste über ein Fünftel der respiratorisch unauffälligen Patient*innen in Intensivstationen betreut werden. Die Mortalität war in beiden Gruppen überraschenderweise nicht unterschiedlich. Inwiefern die SARS-CoV-2-Infektion auch ohne Auftreten von akuter respiratorischer Symptomatik einen Beitrag zu Morbidität und Mortalität dieser aufgrund anderer Situationen hospitalisierten Patient*innen geleistet hat, kann ausgehend von den verfügbaren Daten weder ausgeschlossen noch bewiesen werden. Legt man auch die neueren klinischen Erfahrungen mit SARS-CoV-2 zugrunde, erscheint unwahrscheinlich, dass bei SARS-CoV-2 Infizierten ohne respiratorische oder andere Covid-19-bezogene Symptomatik die Infektion als solche ein ausgeprägter Mortalitätsfaktor ist.

Interessanterweise konnten bezüglich Geschlecht, Alter und Vorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Covid-19-Erkrankten und asymptomatischen SARS-CoV-2-Positiven dargestellt werden. Die mittleren Sauerstoffsättigungen bei Vorstellungen betrugen 93,2 % vs. 89,6 %, dieser Unterschied war bei großer Varianz mit $p = 0,106$ nicht signifikant. Es bleibt zu vermuten, dass eine größere Stichprobe bei gleicher Effektstärke einen signifikanten Gruppenunterschied ergeben hätte.

Die Patient*innen mit respiratorischen Symptomen weisen in unserer Kohorte im Schnitt signifikant höhere Body Mass Indices auf. Die bereits nachgewiesene und pathomechanisch zum Teil über eine veränderte Lungenmechanik und veränderte ACE-Expression bei Adipositas erklärte Risikoerhöhung für schwere Covid-19-Verläufe lässt sich also hier nachvollziehen (Gao et al., 2021).

Trotz der Heterogenität in der Gruppe der respiratorisch asymptomatischen Patient*innen und großer Varianz ließ sich die Beziehung verschiedener Biomarker zu Covid-19 und den klinischen Verläufen herausarbeiten. So zeigte sich das CRP auch nach Korrektur des Signifikanzniveaus für multiple Testung in der Covid-19-Gruppe im Vergleich zur Gruppe der SARS-CoV-2-Postiven ohne klinische Symptome signifikant erhöht und die Lymphozytenzahl signifikant erniedrigt (Tabelle 3.1b). Die ebenfalls relativ große Streuung der untersuchten Laboranalyte in der Gruppe der Covid-19-Erkrankten unterstreicht allerdings auch die Komplexität und Heterogenität der Covid-19-Erkrankung. Die in unserer Kohorte feststellbaren Unterschiede in der VEGF-Konzentration bei Aufnahme zwischen verschiedenen SARS-CoV-2 Infektionsgruppen bekräftigen die Hypothese, dass VEGF in Beziehung zu bestimmten Krankheitsverläufen stehen könnten. Von Chi et al. wurde im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein ähnlicher Unterschied nachgewiesen worden (Chi et al., 2020). Hier zeigt sich, dass auch die Gruppe von Krankenhauspatient*innen mit SARS-CoV-2-Infektion ohne respiratorische Symptome geringere VEGF-Konzentrationen bei Aufnahme aufweisen.

4.3.2 VEGF und Behandlungsdauer und Intensivaufnahme von Covid-19-Patient*innen

Wir fokussierten die weitere Betrachtung auf Patient*innen, welche respiratorische Symptome aufwiesen und somit definitionsgemäß an Covid-19 erkrankt waren.

Zur Beantwortung der Fragestellung, inwiefern VEGF mit Covid-19-Verlaufsformen assoziiert ist, wurden verschiedene Parameter zur Einschätzung der Erkrankungsschwere herangezogen. In unserer Kohorte zeigte sich eine signifikante lineare Korrelation von Behandlungstagen mit der VEGF-Konzentration bei Aufnahme (siehe Kap. 3.3.1). So wurden Patient*innen der 1., 2., 3. und 4. VEGF-Quartile im Median/Mittel 12, 16, 18 und 23 Tage stationär behandelt. Die Covid-19-Betroffenen, die in der Intensivmedizin behandelt werden mussten, weisen ebenso höhere VEGF-Level bei Aufnahme auf verglichen mit denen ohne Intensivpflicht (ca. 279 pg/ml vs. 535 pg/ml, siehe Abb. 3.3b). Die ROC-Analyse zeigte, dass die Intensivaufnahme vergleichbar gut durch VEGF vorhergesagt werden konnte wie durch die etablierten Parameter CRP, PCT, Ferritin, LDH D-Dimer oder Leukozytenzahl und Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Für letztgenannte Laboranalyte sind jeweils schon retrospektive Ergebnisse publiziert, die Unterschiede zwischen Covid-19-Patient*innen in Normalstation bzw. Intensivstation gezeigt hatten (Chen et al., 2021; Gozalbo-Rovira et al., 2020; F. Liu et al., 2020; Prozan et al., 2021).

In verschiedenen Arbeiten waren Hospitalisierungszeit oder die Intensivaufnahme als Surrogat für Schweregrad der SARS-CoV-2-Infektion genutzt worden (Chen et al., 2021; Gao et al., 2021; Gozalbo-Rovira et al., 2020; Petrilli et al., 2020; Quaresima et al., 2021). Insbesondere die Intensivaufnahme erscheint ein praxisnaher Parameter für den Schweregrad zu sein und wurde auch in dieser Arbeit genutzt, da in der Intensivmedizin definitionsgemäß schwerer erkrankte Patient*innen behandelt werden und die Intensivkapazität eine viel diskutierte Mangelressource darstellt (Marckmann et al., 2020). Es handelt sich jedoch nicht um objektive und reliable Surrogate, da die subjektive Einschätzung der Entlassfähigkeit oder Intensiv-Indikation durch das Behandlungsteam großen Einfluss ausüben. Dies bildet zusätzlich auch die wenig messbaren Aspekte der klinischen Entscheidungsfindung, die auf Erfahrung und klinischem Gesamteindruck beruhen, ab.

Die hier gezeigten Assoziationen von VEGF mit Behandlungsdauer und Intensivpflichtigkeit liefern insgesamt erste Hinweise darauf, dass die VEGF-Konzentration bei Covid-19 mit der Erkrankungsschwere assoziiert sein könnte.

4.3.3 VEGF und intensivmedizinische Scores

Intensivmedizinische Scores, die aufgrund von messbaren Parametern versuchen, die Krankheitsschwere von Intensivpatient*innen erkrankungsübergreifend zu modellieren, sind unabhängig von subjektiven Wahrnehmungen der Behandler*innen. Die in dieser Analyse erhobenen Scoring-Werte für APACHE-2 und SOFA entsprechen nahezu genau denen, die in der systematischen Metaanalysen für Covid-19-Intensivkohorten berichtet sind (Taylor et al., 2021). Tabelle 3.1c zeigt, dass auch in unserer Intensivkohorte der APACHE-2-Score und der SOFA-Score eine gute Möglichkeit darstellen, das Mortalitätsrisiko einzuschätzen. Diese Befunde bestätigen die bereits publizierten Validierungen im Rahmen von Covid-19 (Cheng et al., 2021; S. Liu et al., 2020; Martinez et al., 2020). Teilweise durch objektive physiologische Messwerte errechnet, aber auch durch Entscheidungen des Behandlungsteams beeinflusst, wird das Scoringssystem der DRG-Aufwandspunkte. Dieses weist im rückblickenden Tagesdurchschnitt in unserer Studie ebenfalls eine diskriminatorische Fähigkeit im Bezug auf Mortalität von Covid-19-Intensivpatient*innen auf.

Stratifiziert man die Patient*innen-Kohorte dieser Studie anhand das APACHE-2-Grenzwertes von 25, der in der Validierung ein etwa 50-prozentiges Mortalitätsrisiko anzeigte, ergibt sich, dass VEGF in der Gruppe der schwerer betroffenen Intensivpatient*innen signifikant höher als in der Gruppe der Intensivpatient*innen mit niedrigeren APACHE-2-Werten. Dieser Befund kann als valider und objektiver Hinweis darauf gewertet werden, dass VEGF-Konzentrationen mit der Erkrankungsschwere von Covid-19-Intensivpatient*innen assoziiert sind.

4.3.4 VEGF und Organversagen

Die Definition der Organfunktionsstörungen erfolgte anhand von international anerkannten und objektiven Kriterien (siehe Material und Methoden 2.3). Insofern kann ein Confounding nur durch fehlende Dokumentation aufgrund der Nichtaufnahme solcher Patient*innen in die Intensivmedizin bei primär palliativem Therapiekonzept zustande kommen. Da darüber hinaus nur objektiv messbare Parameter ausgewertet wurden, erscheint die Analyse von Organversagen besonders reliabel und valide für die Schweregradbeschreibung der Covid-19-Erkrankung.

Verschiedene der untersuchten Parameter (beispielsweise CRP, PCT, LDH oder NLR) waren für die Entstehung eines Lungenversagens gemäß ARDS-Definition, für das Auftreten eines Nierenversagens sowie eines Schocks prognostisch bedeutsam. VEGF wies bemerkenswerter Weise für alle diese Endpunkte jeweils das größte Integral in der ROC-Analyse auf, hatte somit in unserer Kohorte das größte diagnostisch-prognostische Potential für diese Konstellationen. Delir wurde in der vorliegenden Analyse ausschließlich durch CRP- und Ferritin-Konzentration vorhergesagt.

Auch wenn die Organversagen von Lunge, Nieren und kardiozirkulatorischem System in sich jeweils sehr heterogene Ätiologien, Pathophysiologien und klinische Erscheinungen subsumieren und sich die Krankheitsbilder untereinander sehr stark unterscheiden, lässt sich eine wichtige Gemeinsamkeit ausmachen: Im Pathomechanismus von ARDS, akutem Nierenversagen sowie Schock sind jeweils proinflammatorische Prozesse und insbesondere endotheliale Dysfunktionen relevant beteiligt (Jedlicka et al., 2020).

In der Einleitung (siehe Kap. 1.6.2) ist dargestellt, dass im Rahmen des klassischen Nicht-Covid-ARDS eine uneindeutige Datenlage bezüglich der Veränderungen von pulmonaler oder systemischer VEGF-Konzentration besteht. Aus der deutschen MYSTIC-Studie ließen sich Hinweise ableiten, dass eine reduzierte mikrozirkulatorische Perfusion bei kritischer Covid-19-Erkrankung mit einer erhöhter VEGF-Expression und erhöhter Sterblichkeit einhergeht (Rovas et al., 2021).

Wir bestätigen in größerer Fallzahl, dass die erhöhte VEGF-Konzentration bei Aufnahme einen Hinweis auf die Entstehung eines Lungenversagens liefert, was der pathophysiologischen Modellvorstellung von Covid-19 als pneumovaskuläre Erkrankung mit pathologischen prothrombotischen und proangiogenen Prozessen in der Lungenstrombahn entsprechen könnte (Ackermann et al., 2020).

Dass in akutem oder chronischem Nierenversagen die Reduktion von VEGF oder VEGF-Wirkungen Krankheitsprogress vermittelt, erscheint wahrscheinlich (Tanaka et al., 2015; Tögel et al., 2009). Im Covid-19-assoziierten akuten Nierenversagen werden auch inflammatorische und

hypoxische Einflüsse auf das renale Endothel diskutiert und angenommen, dass proangiogene Marker mit einem Progress der Nephropathologie einhergehen können (Legrand et al., 2021). Vor dem Hintergrund dieser Annahme bestätigen unsere Ergebnisse, dass VEGF besser als andere inflammationsbasierte Laboranalyte wie CRP, PCT oder Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio eine Entstehung von akutem Nierenversagen bei Covid-19 vorhersagen kann.

In der Einleitung (siehe Kap. 1.6.2) wurde bereits beschrieben, dass die endotheliale Dysfunktion, welche bei den verschiedenen Formen des Kreislaufschocks zu beobachten ist, mit erhöhtem VEGF assoziiert ist. Soweit bekannt, liefert diese Analyse den ersten Hinweis darauf, dass dies auch bei Covid-19 zutrifft und erhöhte VEGF-Konzentrationen mit häufigerem Auftreten von Covid-19-assoziierten Kreislaufversagens vergesellschaftet sind. Hypothetisch ist denkbar, dass die VEGF-Erhöhung bereits eine endotheliale, mikrozirkulatorische Stressreaktion abbildet, die klinisch noch inapparent ist und sich erst später als Kreislaufinsuffizienz zeigt. Andererseits könnte auch vermutet werden, dass die VEGF-Sekretion durch immunologische Mechanismen und Hypoxie im Rahmen der Covid-19-Erkrankung erhöht wird und das Schockgesehen dann etwa durch eine VEGF-vermittelte Vasodilatation hervorgerufen wird.

Es zeigte sich in unserer Untersuchung, dass die VEGF-Konzentration bei Aufnahme für die Entstehung eines Delirs keine signifikante Trennschärfe aufweist. Im vorliegenden Datensatz fand sich eine Assoziation von erhöhter CRP- und Ferritin-Konzentration mit der Entwicklung von Delir. Dies entspricht der bereits außerhalb von Covid-19 bekannten Delir-Prädisposition von Patient*innen mit erhöhtem CRP und anderen inflammatorischen Markern im postoperativen und medizinischen Setting (Liu et al., 2018; Zhang et al., 2014). Außerhalb von Covid-19 konnte in einer monozentrischen Beobachtungsstudie eine Erhöhung von vaskulären Markern bei Delirpatient*innen beschrieben werden, wobei VEGF nicht untersucht wurde (Hughes et al., 2016). Ein solcher Hinweis existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei Covid-19-Patient*innen nicht. In der aktuellen Hypothesenbildung über die Ätiologie der kognitiven Dysfunktion unter Covid-19 wird eher ein inflammatorisch vermitteltes oder direkt virales Einwirken auf das zentrale Nervensystem diskutiert (Hawkins et al., 2021). Dies passt zu unseren Befunden einer Delir-Assoziation mit proinflammatorischen Markern bei Aufnahme, nicht jedoch VEGF.

4.3.5 VEGF und Mortalität

Als robuster Marker für die Erkrankungsschwere wurde die Mortalität erfasst und in Zusammenhang mit VEGF-Konzentrationen bei Aufnahme gebracht. Die VEGF-Konzentration bei Aufnahme ist in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (388 pg/ml vs. 637 pg/ml siehe Abb 3.3j). Die diesbezügliche bisherige Literatur beschränkte sich bis dato auf die deutsche MYSTIC-Studie mit 23 kritisch erkrankten Covid-19-

Patient*innen, welche bereits in dieser sehr kleinen Fallzahl einen Zusammenhang von VEGF mit Erkrankungsschwere und Mortalität gezeigt hatte (Rovas et al., 2021).

Dass verstorbene Covid-19-Patient*innen in unserer Studienkohorte geringe Sauerstoffsättigungen bei Aufnahme aufwiesen (siehe Tab. 3.3c), ist nicht verwunderlich und wurde bereits ähnlich gezeigt (Petrilli et al., 2020). Die bekannten Risikoerhöhungen für ein Versterben an Covid-19 durch bestimmte Vorerkrankungen konnte unsere Arbeit bestätigen: Bei allen Verstorbenen war ein arterieller Hypertonus bekannt, außerdem war das Vorhandensein von Diabetes mellitus mit einem 3,7-fach erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden. Es existieren deutliche Hinweise darauf, dass auch eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz eine Mortalitätserhöhung von Covid-19 etwa um den Faktor 3 bedeutet (Henry and Lippi, 2020). In unserer Kohorte ist tendenziell ein ähnlicher Effekt ableitbar, die Odds Ratio beträgt 2,55, das 95%-Konfidenzintervall überschreitet jedoch 1.

In der ROC-Analyse zeigt sich, dass zusätzlich zu VEGF auch LDH, Leukozytenzahl und Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio geeignet sind, ein Versterben an Covid-19 vorherzusagen. Dies entspricht den bereits publizierten Beobachtungen zu Risikofaktoren (Citu et al., 2022; Dong et al., 2020; Zhu et al., 2021). Als möglicher mortalitätsprognostischer Parameter wird ebenfalls die Aufnahmekonzentration von Ferritin diskutiert. Während Deng et al. eine exzellente Assoziation von Ferritin und Versterben bei 100 chinesischen Covid-19-Patient*innen zeigen konnten, konnte in einem größeren New Yorker Kollektiv von Covid-19-Patient*innen nur eine unzureichende Prädiktion von Versterben durch Ferritin nachgewiesen werden (Deng et al., 2021; Feld et al., 2020). In den von uns untersuchten in Berlin behandelten Covid-19-Patient*innen besteht kein prognostischer Zusammenhang von der Ferritin-Konzentration bei Aufnahme und Versterben. Die VEGF-Konzentration bei Aufnahme ist mit einem ROC-Integral von 0,67 jedoch passabel geeignet Versterben vorherzusagen.

Insgesamt besitzt VEGF somit eine gute Vorhersagegüte bezüglich verschiedener Outcomes der Covid-19-Erkrankung. Die Behandlungsdauer, die Notwendigkeit einer Intensivaufnahme, die Ausbildung von Lungenversagen, Nierenversagen, Schock, das Bestehen von APACHE-2-Punktwerten über 25 sowie das Versterben sind mit erhöhten VEGF-Konzentrationen bei Aufnahme assoziiert. Es besteht ebenso ein deutlicher Zusammenhang von VEGF-Konzentration bei Aufnahme mit der Mortalität.

4.4 Repräsentativität der Studienkohorte

Die Studienkohorte ist in Bezug auf Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Komorbiditäten gut vergleichbar zu derjenigen in ähnlichen Beobachtungsstudien (Gozalbo-Rovira et al., 2020; Thibeault et al., 2021; Zhou et al., 2020). In unserer Studie beträgt das Durchschnittsalter 63 Jahre. Kap. 3.1.3 weist auf das Überwiegen von Männern hin, was ebenfalls in der Literatur in ähnlicher Ausprägung beschrieben ist (Quaresima et al., 2021). In der hier untersuchten Kohorte weisen die Covid-19-Patient*innen einen BMI von 28,9 kg/m² auf. In der PA-Covid-Studie wurden in Berlin behandelte Covid-19-Betroffene untersucht, welche durchschnittlich einen BMI von 27,8 kg/m² aufwiesen (Thibeault et al., 2021). Arterieller Hypertonus sowie chronische Nierenfunktionseinschränkung sind in unserer Kohorte etwa genauso häufig wie in der Literatur beschrieben (Gao et al., 2021). Die Diabetes-mellitus-Rate scheint mit etwa 36 % etwas höher zu sein als in der PA-Covid-Studie mit 19 % (Thibeault et al., 2021).

Etwa die Hälfte der Covid-19-Patient*innen der Studienkohorte wurden in der Intensivmedizin behandelt. Hier wurden allerdings auch Patient*innen ohne vollständig erfüllte ARDS-Kriterien behandelt und auch invasiv beatmet.

Der Anteil, welcher ein ARDS erlitt, liegt etwas unter der Quote, die in einer vergleichbaren Kohorte der Berliner Universitätsmedizin zu beobachten war (Thibeault et al., 2021). Dies kann sicherlich mit der in Berlin 2020 praktizierten Strategie der Zentrierung von besonders schwer betroffenen Patient*innen zur Evaluierung einer ECMO-Therapie in der Charité Universitätsmedizin erklärt werden (Wiesner et al., 2020). Keiner der 2020 im Unfallkrankenhaus Berlin behandelten Patient*innen wurde mit extrakorporalem Lungenersatz behandelt, dieses Verfahren wurde erst nach 2020 für die Covid-19-Erkrankung auch außerhalb der Universitätsmedizin in Berlin verwendet.

Die Dauer des Lungenversagens entsprach mit etwas über zwei Wochen etwa den Literaturangaben. Auch die Rate des Nierenversagens sowie die Häufigkeit der Dialysenotwendigkeit ist mit ähnlichen Beobachtungen sehr ähnlich (Phua et al., 2020; Thibeault et al., 2021; Ziehr et al., 2020).

Mit 17 Verstorbenen von 135 Covid-19-Patient*innen (ca. 13 %) liegt die untersuchte Kohorte etwa im Bereich der Mortalität vergleichbaren Studienpopulationen (S. Liu et al., 2020; Thibeault et al., 2021). Es existieren auch epidemiologische Beobachtungsstudien sowie eine Metaanalysen aus randomisiert-kontrollierten Therapiestudien, welche eine höhere Krankenhaussterblichkeit zwischen 22 und 28 % berichten (Petrilli et al., 2020; Siempos et al., 2020; The RECOVERY Collaborative Group, 2021; The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2021; Zhou et al., 2020). Auch wenn die Scoring-Instrumente in der Intensivkohorte eine im Vergleich zur internationalen Literatur durchschnittliche Krankheitschwere nachweisen, kann für die übrigen Patient*innen nicht

ausgeschlossen werden, dass weniger schwer Erkrankte als in anderen Studienpopulationen in Normalstationen aufgenommen wurden.

Zusammengefasst kann von einer entsprechend des Studienzeitraumes repräsentativen Kohorte von Covid-19-Patient*innen ausgegangen werden.

4.5 Limitationen

Die retrospektive Durchführung kann zu Ungenauigkeiten geführt haben, da die Datenerfassung stark von der Präzision der Dokumentation der Behandler abhängig ist. Insofern konnte beispielsweise eine strukturierte Extraktion von radiologischen Befunden aufgrund der Heterogenität der Befundbeschreibung nicht erfolgen.

Der monozentrische Ansatz ist ebenfalls grundsätzlich als Einschränkung zu nennen. Die in Berlin praktizierte Zentrierung von Covid-19-Patient*innen kann in dieser Studie zusätzlich zu einer Verzerrung des Klientels geführt haben. Eine multizentrische Überprüfung der Ergebnisse ist daher geboten.

Grundsätzlich wurde in der vorliegenden Analyse nur Bezug auf die laboranalytischen Parameter bei Aufnahme der Patient*innen genommen. Dies ist vor dem Hintergrund der Phasenhaftigkeit der Erkrankung kritisch zu beurteilen. Es existiert die Hypothese, dass nach der SARS-CoV-2-Infektion zunächst ein Zeitraum mit antiviraler Reaktion besteht und dies den Patient*innen mit nicht-schwerem bzw. leichtem Verlauf entspricht. Nur bei einigen Patient*innen ergibt sich im Rahmen der pulmonalen mikrovaskulären Thrombosierungen und der pathologischen Angiogenese der Progress in eine Phase der pneumovaskulären Erkrankung, welche klinisch von Hypoxie und der Ausbildung eines ARDS gekennzeichnet ist. Einige dieser Patient*innen zeigen wiederum eine Verschlechterung in die Phase der schweren systemischen Hyperinflammation mit gefürchteten Entwicklung eines Multiorganversagen und hoher Letalität (Siddiqi and Mehra, 2020). Es ist also wahrscheinlich, dass sich anhand dieser Stadien mit antiviralen, inflammatorischen und koagulopathischen Prozessen auch verschiedene Ausprägungen von verschiedenen Biomarkern ergeben. Retrospektiv war die Herausarbeitung von Kenndaten des Krankheitsverlaufs wie „mutmaßlicher Transmissionskontakt“ oder „Zeitpunkt des Symptombeginns“ nicht möglich. Insofern muss davon ausgegangen werden, dass die Beobachtungszeitpunkte in Bezug auf das individuelle Krankheitsstadium uneinheitlich gewählt sind. Andererseits bildet die Fokussierung auf die Betrachtung von Aufnahmewerten die klinische Problemstellung einer notwendigen Risikostratifizierung zum Zeitpunkt der Vorstellung des oder der Betroffenen im Krankenhaus ab.

Untersuchungen von Laborwerten nach Aufnahme (also während des stationären Aufenthaltes) wurden aufgrund der bekannten Beeinflussung von Laborparametern durch bestimmte antiinflammatorische oder immunmodulatorische Therapien (beispielsweise Tocilizumab) nicht

durchgeführt (Kooistra et al., 2021). Unter Umständen kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass Patient*innen, welche etwa mit Dexamethason ambulant vortherapiert wurden, bereits bei Aufnahme veränderte Inflammationsmarker aufwiesen.

Die Auswahl von klinisch bedeutsamen Endpunkten zur Erfassung der Erkrankungsschwere ist schwierig. Als Limitation ist anzumerken, dass kein internationaler oder nationaler Standard der Schweregradeinteilung genutzt wurde. Dies ist damit zu begründen, dass sich die Definitionen von Weltgesundheitsorganisation oder Robert-Koch-Institut während der Arbeit an dieser Studie änderten und für die Auflösung der unterschiedlichen Betroffenheit innerhalb der hospitalisierten und intensivpflichtigen Patient*innen nicht ausreichend detailliert skaliert sind. Die genutzten Outcomedefinitionen von Intensivpflichtigkeit oder Mortalität sind in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zum Zweck der Schweregradstratifizierung viel genutzt, weisen jedoch Probleme auf. Das Eintreten beider Outcomes ist durch individuelle Entscheidungen des Behandlungsteams beeinflussbar. Auch der geäußerte oder vermutete Patient*innen-Willen (etwa bezüglich Intensivtherapie oder Palliativmedizin) spielt eine Rolle.

Schlussendlich ist als Limitation die unberücksichtigte Therapie zu werten. Aufgrund der massiven Informationsflut auch in Fachkreisen und der im Studienzeitraum sehr unterschiedlich genutzten Behandlungsstrategien, besteht bezüglich im Studienkollektiv sicherlich eine große Heterogenität der Therapien, was in dieser Studie keinerlei Berücksichtigung fand.

Aufgrund des Zeitpunktes der Studie fanden weder Virusvariantenanalysen noch der Impfstatus der Betroffenen Eingang in die Untersuchung.

4.6 Fazit und Ausblick

Naturgemäß lässt eine retrospektive Analyse keine Rückschlüsse auf Kausalitäten der Zusammenhänge zu. Entsprechend der in-vitro beschriebenen Zusammenhänge von VEGF mit Inflammationsreaktionen besteht im Kontext einer SARS-CoV-2-Infektion eine Assoziation von VEGF mit Leukozyten und Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (Gorenjak et al., 2019; Hoeres et al., 2018). Außerdem lässt sich die hypoxie-basierte Hochregulation von VEGF anhand der bei Aufnahme gemessenen Sauerstoffsättigung bei SARS-CoV-2-positiven Patient*innen nachvollziehen.

Erhöhtes VEGF bei Aufnahme von Covid-19-Patient*innen ist in unserer Studie eindeutig mit dem Eintreten von Komplikationen und schlechterem Outcome assoziiert. Insbesondere die enge Assoziation von erhöhten VEGF-Konzentrationen mit der Ausbildung von bestimmten Organversagen wie ARDS oder Nierenversagen laden zur Untersuchung von VEGF als möglicher Schlüsselfaktor im Krankheitsprogress ein: Das durch Covid-19 ausgelöste

Lungenversagen ist durch eine ausgesprochene Heterogenität des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses geprägt (Gattinoni et al., 2020; Li and Ma, 2020). Hierfür könnten durch VEGF-vermittelte Mechanismen der Vasomotionsregulation verantwortlich sein. Der hyperkoagulopathische Zustand bei Covid-19, der zur mikro- und makrovaskulären Thrombosierungen führt, ist möglicherweise durch die Induktion von prothrombotischen Mediatoren und Fibrinolyse-Inhibitoren durch VEGF ausgelöst sein. Weitere wissenschaftliche Anstrengungen zum besseren Verständnis dieser möglichen Erklärungsansätze, warum sich das klinische Erscheinungsbild von Covid-ARDS so deutlich von Lungenversagen anderer Genese unterscheidet, sind dringend erforderlich.

Die Vermutung, dass VEGF eine ätiologische Bedeutung beim Progress von Covid-19 besitzen könnte, hat bereits dazu geführt, dass in kleiner Fallserie die Nutzbarkeit des anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab geprüft wurde (Pang et al., 2021). Auch wenn hier bisher keine patient*innenzentrierten Outcomeparameter erfasst wurden und kein prospektiver Einschluss einer Kontrollgruppe erfolgte, ließen die Ergebnisse grundsätzlich die Hoffnung zu, dass die Blockade von VEGF-Wirkung Verbesserungen im Patient*innenzustand, etwa ablesbar an Fieber, Sauerstoffversorgung oder Ausmaß der pulmonalen Infiltrate in CT-Untersuchungen, bewirken könnte. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind zwei randomisiert-kontrollierte Studien im Studienregister Clinicaltrial.gov verzeichnet, die die Wirkung von Bevacizumab auf das Outcome von Covid-19-Patient*innen evaluieren wollen (NCT04305106 sowie NCT04344782). Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Unabhängig von diesen Überlegungen bezüglich eines möglichen kausalen Zusammenhanges von VEGF und Covid-19-Pathophysiologie, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Forderung nach der Etablierung von mikrozirkulatorischen Untersuchungen in der klinischen Praxis unterstützt werden (Martini, 2020). Im Vergleich zu anderen für Prognostifikation genutzten Markern wie etwa Ferritin, CRP, PCT, LDH oder Leukozytenzahl und NLR bietet VEGF eine mindestens vergleichbar gute Vorhersagekraft bezüglich Intensivpflichtigkeit oder Mortalität. Auch wenn die VEGF-Konzentration nicht alleine zur Zuweisung der geeigneten Behandlungsstruktur oder Prognoseabschätzung geeignet scheint, kann dieser Messwert gemeinsam mit anderen laboranalytischen, anamnestischen, klinischen oder radiologischen Parametern einen zusätzlichen Nutzen bei der Abschätzung des Krankheitsverlaufes bieten. Ein besonderer Vorteil scheint darin zu liegen, dass erhöhte VEGF-Werte bei Aufnahme eng mit der späteren Ausbildung von Organversagen wie ARDS, Schock oder akutem Nierenversagen vergesellschaftet sind. Die dadurch verbesserte Risikostratifizierung könnte in Zukunft zur verbesserten und zielgerichteteren Zuweisung der Covid-19-Patient*innen führen.

Diese Vermutung muss in größeren und multizentrischen Studien auch unter Berücksichtigung von Impf- oder Genesenenstatus sowie verschiedenen Virusvarianten überprüft werden.

Auch wenn die weltweite Impfkampagne gute Fortschritte erzielt und die Durchseuchung mit verschiedenen Virusvarianten zunimmt, wird die SARS-CoV-2-Pandemie mittelfristig ein bestimmendes Thema des öffentlichen Diskurses bleiben. Aufgrund von Impfdurchbrüchen und Reinfektionen von Genesen muss der Übergang in eine Endemie angenommen werden. Insofern wird die Behandlung von SARS-CoV-2-Infizierten und Covid-19-Patient*innen weiterhin eine wichtige Rolle spielen. Dass es hierbei lokal auch zu Überlastungen von Krankenhausstrukturen kommen kann, insbesondere wenn die regelhafte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems wieder normalisiert ist, ist nicht ausgeschlossen bzw. erwartbar. Die Verbesserung der Risikostratifizierung bei SARS-CoV-2 Infektion über hilfreiche Biomarkern ist eine Zukunftsaufgabe. Zu dieser leistet die vorliegende Arbeit -trotz der Limitationen- einen kleinen Beitrag.

5. Literaturverzeichnis

- Abadie, Y., 2005. Decreased VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS. *European Respiratory Journal* 25, 139–146. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00065504>
- Ackermann, M., Verleden, S.E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W.W., Li, V.W., Mentzer, S.J., Jonigk, D., 2020. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383, 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Anderson, C., Nugent, K., Peterson, C., 2021. Academic Journal Retractions and the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health* 12, 21501327211015592. <https://doi.org/10.1177/21501327211015592>
- Apte, R.S., Chen, D.S., Ferrara, N., 2019. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell* 176, 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- ARDS Definition Task Force, 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 307. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., Hohmann, E., Chu, H.Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R.W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T.F., Paredes, R., Sweeney, D.A., Short, W.R., Touloumi, G., Lye, D.C., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G.M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M.G., Atmar, R.L., Creech, C.B., Lundgren, J., Babiker, A.G., Pett, S., Neaton, J.D., Burgess, T.H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., Lane, H.C., 2020. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 383, 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Benton, D.J., Wrobel, A.G., Xu, P., Roustan, C., Martin, S.R., Rosenthal, P.B., Skehel, J.J., Gamblin, S.J., 2020. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 588, 327–330. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>
- Berlit, P., 2020. S1-Leitlinie: Neurologische Manifestationen bei COVID-19: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 3, 495–519. <https://doi.org/10.1007/s42451-020-00254-x>
- Brann, D.H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I.C., Chou, H.-J., Fletcher, R.B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H.R., Choi, Y.-G., Risso, D., Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R.A., Matsunami, H., Logan, D.W., Goldstein, B.J., Grubb, M.S., Ngai, J., Datta, S.R., 2020. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci.Adv.* 6, eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Brock, T.A., Dvorak, H.F., Senger, D.R., 1991. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells. *Am J Pathol* 138, 213–221.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2021. Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung gemäß Operationen- und Procedureschlüssel.
- Calabretta, E., Moraleda, J.M., Iacobelli, M., Jara, R., Vlodavsky, I., O’Gorman, P., Pagliuca, A., Mo, C., Baron, R.M., Aghemo, A., Soiffer, R., Fareed, J., Carlo-Stella, C., Richardson, P., 2021. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *Br. J. Haematol.* 193, 43–51. <https://doi.org/10.1111/bjh.17240>
- Carmeliet, P., 2005. VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology* 69, 4–10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
- Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R.S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., Rech, R., Colombo, R., Antinori, S., Corbellino, M., Galli, M., Catena, E., Tosoni, A., Gianatti, A., Nebuloni, M., 2020. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy:

- a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 20, 1135–1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- Catar, R., Moll, G., Hosp, I., Simon, M., Luecht, C., Zhao, H., Wu, D., Chen, L., Kamhieh-Milz, J., Korybalska, K., Zickler, D., Witowski, J., 2021. Transcriptional Regulation of Thrombin-Induced Endothelial VEGF Induction and Proangiogenic Response. *Cells* 10, 910. <https://doi.org/10.3390/cells10040910>
- Chen, Jinliang, Lv, X., He, H., Qi, F., Chen, Jianrong, 2020. Significance of vascular endothelium growth factor testing in exhaled breath condensate of patients with acute respiratory distress syndrome. *Technol Health Care* 28, 347–354. <https://doi.org/10.3233/THC-209035>
- Chen, Y., Geng, Y., Xu, X., Chen, X., Gao, J., Li, J., Zhang, X., 2021. The features comparison between patients in the ICU and general wards and between patients with different outcomes: a 2020 COVID-19 study. *Ann Palliat Med* 10, 672–680. <https://doi.org/10.21037/apm-21-25>
- Cheng, P., Wu, H., Yang, J., Song, X., Xu, M., Li, B., Zhang, J., Qin, M., Zhou, C., Zhou, X., 2021. Pneumonia scoring systems for severe COVID-19: which one is better. *Virol J* 18, 33. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01502-6>
- Cheng, T.-L., Chen, P.-K., Huang, W.-K., Kuo, C.-H., Cho, C.-F., Wang, K.-C., Shi, G.-Y., Wu, H.-L., Lai, C.-H., 2018. Plasminogen/thrombomodulin signaling enhances VEGF expression to promote cutaneous wound healing. *J Mol Med* 96, 1333–1344. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1702-1>
- Chi, Y., Ge, Y., Wu, B., Zhang, W., Wu, T., Wen, T., Liu, J., Guo, X., Huang, C., Jiao, Y., Zhu, F., Zhu, B., Cui, L., 2020. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases* 222, 746–754. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>
- Citu, C., Gorun, F., Motoc, A., Sas, I., Gorun, O.M., Burlea, B., Tuta-Sas, I., Tomescu, L., Neamtu, R., Malita, D., Citu, I.M., 2022. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics* 12, 122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010122>
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Deng, F., Zhang, L., Lyu, L., Lu, Z., Gao, D., Ma, X., Guo, Y., Wang, R., Gong, S., Jiang, W., 2021. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Medicina Clínica* 156, 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.030>
- Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., Lambrecht, B.N., 2020. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 21, 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- Dong, X., Sun, L., Li, Y., 2020. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *Int. J. Med. Sci.* 17, 2225–2231. <https://doi.org/10.7150/ijms.47604>
- El-Akabawy, H., Hamela, M.A., Gaber, A., Abozekry, A., 2016. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in sepsis syndrome. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 4, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejccm.2016.10.002>
- Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G.R., Inouye, S.K., 2001. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine* 29, 1370–1379. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>
- Eming, S.A., Krieg, T., 2006. Molecular Mechanisms of VEGF-A Action during Tissue Repair. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 11, 79–86. <https://doi.org/10.1038/sj.jidsymp.5650016>

- European Center of Disease Prevention and Control, 2022. COVID-19 situation update worldwide, as of week 1, 2022. European Center of Disease Prevention and Control.
- Feld, J., Tremblay, D., Thibaud, S., Kessler, A., Naymagon, L., 2020. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hem* 42, 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
- Frieman, M., Heise, M., Baric, R., 2008. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Research* 133, 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.015>
- Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., Jin, J., Wu, D., Yu, X., 2020. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research* 192, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
- Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brügggen, M., Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., Akdis, C.A., 2021. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 76, 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., Camporota, L., 2020. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46, 1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- Ghebreyesus, T.A., 2020. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.
- Gorenjak, V., Vance, D.R., Petrelis, A.M., Stathopoulou, M.G., Dadé, S., El Shamieh, S., Murray, H., Masson, C., Lamont, J., Fitzgerald, P., Visvikis-Siest, S., 2019. Peripheral blood mononuclear cells extracts VEGF protein levels and VEGF mRNA: Associations with inflammatory molecules in a healthy population. *PLoS One* 14, e0220902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220902>
- Goshua, G., Pine, A.B., Meizlish, M.L., Chang, C.-H., Zhang, H., Bahel, P., Baluha, A., Bar, N., Bona, R.D., Burns, A.J., Dela Cruz, C.S., Dumont, A., Halene, S., Hwa, J., Koff, J., Menninger, H., Neparidze, N., Price, C., Siner, J.M., Tormey, C., Rinder, H.M., Chun, H.J., Lee, A.I., 2020. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology* 7, e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- Goudouris, E.S., 2021. Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de Pediatria* 97, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.001>
- Gozalbo-Rovira, R., Gimenez, E., Latorre, V., Francés-Gómez, C., Albert, E., Buesa, J., Marina, A., Blasco, M.L., Signes-Costa, J., Rodríguez-Díaz, J., Geller, R., Navarro, D., 2020. SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Virol* 131, 104611. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104611>
- Gustine, J.N., Jones, D., 2021. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American Journal of Pathology* 191, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>
- Hardenberg, J.-H.B., Stockmann, H., Eckardt, K.-U., Schmidt-Ott, K.M., 2021. COVID-19 und akute Nierenschädigung im Intensivbereich. *Nephrologe* 16, 20–25. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00471-1>
- Hawkins, M., Sockalingam, S., Bonato, S., Rajaratnam, T., Ravindran, M., Gosse, P., Sheehan, K.A., 2021. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *Journal of Psychosomatic Research* 141, 110350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110350>
- Henry, B.M., Lippi, G., 2020. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 52, 1193–1194. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
- Hoeres, T., Wilhelm, M., Smetak, M., Holzmann, E., Schulze-Tanzil, G., Birkmann, J., 2018. Immune cells regulate VEGF signalling via release of VEGF and antagonistic soluble VEGF

- receptor-1. *Clinical and Experimental Immunology* 192, 54–67. <https://doi.org/10.1111/cei.13090>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., Liu, W., Tu, C., Zhu, M., Xiong, B., 2020. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* 43, 824–831. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
- Huang, S., Zhao, S., Luo, H., Wu, Z., Wu, J., Xia, H., Chen, X., 2021. The role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patients with COVID-19: a narrative review. *BMC Pulm Med* 21, 116. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01479-6>
- Hughes, C.G., Pandharipande, P.P., Thompson, J.L., Chandrasekhar, R., Ware, L.B., Ely, E.W., Girard, T.D., 2016. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Injury as Risk Factors for Delirium in Critically Ill Patients*: *Critical Care Medicine* 44, e809–e817. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001739>
- Jedlicka, J., Becker, B.F., Chappell, D., 2020. Endothelial Glycocalyx. *Critical Care Clinics* 36, 217–232. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.007>
- Josuttis, D., Schwedler, C., Heymann, G., Gümbel, D., Schmittner, M.D., Kruse, M., Hoppe, B., 2023. Vascular Endothelial Growth Factor as Potential Biomarker for COVID-19 Severity. *J Intensive Care Med* 08850666231186787. <https://doi.org/10.1177/08850666231186787>
- Kanno, Y., Hirade, K., Ishisaki, A., Nakajima, K., Suga, H., Into, T., Matsushita, K., Okada, K., Matsuo, O., Matsuno, H., 2006. Lack of alpha2-antiplasmin improves cutaneous wound healing via over-released vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in wound lesions. *J Thromb Haemost* 4, 1602–1610. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01978.x>
- Kanno, Y., Shu, E., Kanoh, H., Matsuda, A., Seishima, M., 2017. α 2AP regulates vascular alteration by inhibiting VEGF signaling in systemic sclerosis: the roles of α 2AP in vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 19, 22. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1227-y>
- Kaufman, A.E., Naidu, S., Ramachandran, S., Kaufman, D.S., Fayad, Z.A., Mani, V., 2020. Review of radiographic findings in COVID-19. *WJR* 12, 142–155. <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i8.142>
- Kellum, J.A., Lameire, N., for the KDIGO AKI Guideline Work Group, 2013. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17, 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- Keyt, B.A., Berleau, L.T., Nguyen, H.V., Chen, H., Heinsohn, H., Vandlen, R., Ferrara, N., 1996. The Carboxyl-terminal Domain(111–165) of Vascular Endothelial Growth Factor Is Critical for Its Mitogenic Potency. *Journal of Biological Chemistry* 271, 7788–7795. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.13.7788>
- Kluge, S., Janssens, U., Welte, T., Weber-Carstens, S., Schälte, G., Spinner, C.D., Malin, J.J., Gastmeier, P., Langer, F., Wepler, M., Westhoff, M., Pfeifer, M., Rabe, K.F., Hoffmann, F., Böttiger, B.W., Weinmann-Menke, J., Kersten, A., Berlit, P., Krawczyk, M., Nehls, W., Haase, O.J., Nothacker, M., Marx, G., Karagiannidis, C., 2021. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19.

- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–829.
- Kooistra, E.J., van Berkel, M., van Kempen, N.F., van Latum, C.R.M., Bruse, N., Frenzel, T., van den Berg, M.J.W., Schouten, J.A., Kox, M., Pickkers, P., 2021. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care* 25, 281. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03717-z>
- Krilleke, D., Ng, Y.-S.E., Shima, D.T., 2009. The heparin-binding domain confers diverse functions of VEGF-A in development and disease: a structure–function study. *Biochemical Society Transactions* 37, 1201–1206. <https://doi.org/10.1042/BST0371201>
- Lambden, S., Laterre, P.F., Levy, M.M., Francois, B., 2019. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 23, 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
- Lawler, P.R., Goligher, E.C., Berger, J.S., Neal, M.D., McVerry, B.J., Nicolau, J.C., Gong, M.N., Carrier, M., Rosenson, R.S., Reynolds, H.R., Turgeon, A.F., Escobedo, J., Huang, D.T., Bradbury, C.A., Houston, B.L., Kornblith, L.Z., Kumar, A., Kahn, S.R., Cushman, M., McQuilten, Z., Slutsky, A.S., Kim, K.S., Gordon, A.C., Kirwan, B.-A., Brooks, M.M., Higgins, A.M., Lewis, R.J., Lorenzi, E., Berry, S.M., Berry, L.R., Angus, D.C., McArthur, C.J., Webb, S.A., Farkouh, M.E., Hochman, J.S., Zarychanski, R., 2021. Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19 (preprint). *Intensive Care and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256846>
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi, M., Le Bon, S.D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I.L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M.R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T., Saussez, S., 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Ledford, H., Van Noorden, R., 2020. High-profile coronavirus retractions raise concerns about data oversight. *Nature* 582, 160–160. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01695-w>
- Legrand, M., Bell, S., Forni, L., Joannidis, M., Koyner, J.L., Liu, K., Cantaluppi, V., 2021. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 17, 751–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>
- Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., Choe, H., Farzan, M., 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li, X., Ma, X., 2020. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* 24, 198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
- Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., Stachel, A., 2020. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clinical Infectious Diseases* 71, 896–897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
- Lin, C.-K., Lin, Y.-H., Huang, T.-C., Shi, C.-S., Yang, C.-T., Yang, Y.-L., 2019. VEGF mediates fat embolism-induced acute lung injury via VEGF receptor 2 and the MAPK cascade. *Sci Rep* 9, 11713. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47276-4>
- Lippi, G., Favaloro, E.J., 2020. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost* 120, 876–878. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>
- Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., Song, X., Zhou, X., 2020. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 127, 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>

- Liu, S., Yao, N., Qiu, Y., He, C., 2020. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *The American Journal of Emergency Medicine* 38, 2074–2080. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.019>
- Liu, X., Yu, Y., Zhu, S., 2018. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 13, e0195659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195659>
- Liu, Y.-C., Kuo, R.-L., Shih, S.-R., 2020. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal* 43, 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- Malin, J.J., Spinner, C.D., Janssens, U., Welte, T., Weber-Carstens, S., Schälte, G., Gastmeier, P., Langer, F., Wepler, M., Westhoff, M., Pfeifer, M., Rabe, K.F., Hoffmann, F., Böttiger, B.W., Weinmann-Menke, J., Kersten, A., Berlit, P., Krawczyk, M., Nehls, W., Fichtner, F., Laudi, S., Stegemann, M., Skoetz, N., Nothacker, M., Marx, G., Karagiannidis, C., Kluge, S., 2021. Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients Key pharmacologic recommendations from a national German living guideline using an Evidence to Decision Framework (last updated 17.05.2021). *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01645-2>
- Mandriota, S.J., Pepper, M.S., 1997. Vascular endothelial growth factor-induced in vitro angiogenesis and plasminogen activator expression are dependent on endogenous basic fibroblast growth factor. *Journal of Cell Science* 110, 2293–2302. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.18.2293>
- Marckmann, G., Neitzke, G., Schildmann, J., Michalsen, A., Dutzmann, J., Hartog, C., Jöbges, S., Knochel, K., Michels, G., Pin, M., Riessen, R., Rogge, A., Taupitz, J., Janssens, U., 2020. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie: Klinisch-ethische Empfehlungen der DIVI, der DGINA, der DGAI, der DGIIN, der DGNI, der DGP, der DGP und der AEM. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115, 477–485. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00708-w>
- Martinez, A.C., Dewaswala, N., Tuarez, F.R., Pino, J., Chait, R., Chen, K., Reddy, R., Abdallah, A., AL Abbasi, B., Torres, P., De Almeida, K., 2020. VALIDATION OF SOFA SCORE IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. *Chest* 158, A613. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.577>
- Martini, R., 2020. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 75, 27–34. <https://doi.org/10.3233/CH-200895>
- Matsuno, H., Ishisaki, A., Nakajima, K., Okada, K., Ueshima, S., Matsuo, O., Kozawa, O., 2003. Lack of α 2-antiplasmin promotes re-endothelialization via over-release of VEGF after vascular injury in mice. *Blood* 102, 3621–3628. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0700>
- Mechtcheriakova, D., Wlachos, A., Holzmüller, H., Binder, B.R., Hofer, E., 1999. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood* 93, 3811–3823.
- Medford, A.R.L., Millar, A.B., 2006. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): paradox or paradigm? *Thorax* 61, 621–626. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040204>
- Meyerowitz, E.A., Richterman, A., Gandhi, R.T., Sax, P.E., 2021. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 174, 69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Migliaccio, M.G., Di Mauro, M., Ricciolino, R., Spiniello, G., Carfora, V., Verde, N., Mottola, F.F., Coppola, N., 2021. Renal Involvement in COVID-19: A Review of the Literature. *IDR Volume* 14, 895–903. <https://doi.org/10.2147/IDR.S288869>
- Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R.K., Kaushik, S., Kumar, S., Verma, V., 2020. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 16, e1008762. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>

- Musuuza, J.S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., Safdar, N., 2021. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 16, e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
- Nieves, B.J., D'Amore, P.A., Bryan, B.A., 2009. The function of vascular endothelial growth factor. *BioFactors* 35, 332–337. <https://doi.org/10.1002/biof.46>
- Nopp, S., Moik, F., Jilma, B., Pabinger, I., Ay, C., 2020. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 4, 1178–1191. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
- Pang, J., Xu, F., Aondio, G., Li, Y., Fumagalli, A., Lu, M., Valmadre, G., Wei, J., Bian, Y., Canesi, M., Damiani, G., Zhang, Yuan, Yu, D., Chen, J., Ji, X., Sui, W., Wang, B., Wu, S., Kovacs, A., Revera, M., Wang, H., Jing, X., Zhang, Ying, Chen, Y., Cao, Y., 2021. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19. *Nat Commun* 12, 814. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21085-8>
- Paterson, R.W., Brown, R.L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D.L., Kumar, G., Raftopoulos, R.E., Zambreau, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Gerald, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., McNamara, P., McLoughlin, B., Lim, S.T., Mehta, P.R., Levee, V., Keddie, S., Yong, W., Trip, S.A., Foulkes, A.J.M., Hotton, G., Miller, T.D., Everitt, A.D., Carswell, C., Davies, N.W.S., Yoong, M., Attwell, D., Sreedharan, J., Silber, E., Schott, J.M., Chandratheva, A., Perry, R.J., Simister, R., Checkley, A., Longley, N., Farmer, S.F., Carletti, F., Houlihan, C., Thom, M., Lunn, M.P., Spillane, J., Howard, R., Vincent, A., Werring, D.J., Hoskote, C., Jäger, H.R., Manji, H., Zandi, M.S., 2020. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 143, 3104–3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
- Pepper, M.S., Ferrara, N., Orci, L., Montesano, R., 1991. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 181, 902–906. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)91276-I](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)91276-I)
- Petrilli, C.M., Jones, S.A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K.A., Cerfolio, R.J., Francois, F., Horwitz, L.I., 2020. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C.-M., Divatia, J.V., Shrestha, B.R., Arabi, Y.M., Ng, J., Gomersall, C.D., Nishimura, M., Koh, Y., Du, B., Asian Critical Care Clinical Trials Group, 2020. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 8, 506–517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
- Pickkers, P., Sprong, T., Eijk, L. van, Hoeven, H. van der, Smits, P., Deuren, M. van, 2005. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IS INCREASED DURING THE FIRST 48 HOURS OF HUMAN SEPTIC SHOCK AND CORRELATES WITH VASCULAR PERMEABILITY. *Shock* 24, 508–512. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000190827.36406.6e>
- Pine, A.B., Meizlish, M.L., Goshua, G., Chang, C.-H., Zhang, H., Bishai, J., Bahel, P., Patel, A., Gbyli, R., Kwan, J.M., Won, C.H., Price, C., Dela Cruz, C.S., Halene, S., van Dijk, D., Hwa, J., Lee, A.I., Chun, H.J., 2020. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ* 10, 204589402096654. <https://doi.org/10.1177/2045894020966547>
- Prozan, L., Shusterman, E., Ablin, J., Mitelpunkt, A., Weiss-Meilik, A., Adler, A., Choshen, G., Kehat, O., 2021. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci Rep* 11, 21519. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00927-x>
- Qin, M., Qiu, Z., 2018. Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. *Exp Ther Med*. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6926>

- Quaresima, V., Scarpazza, C., Sottini, A., Fiorini, C., Signorini, S., Delmonte, O.M., Signorini, L., Quiros-Roldan, E., Imberti, L., 2021. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biol Sex Differ* 12, 45. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00386-z>
- Retamozo, S., Brito-Zerón, P., Sisó-Almirall, A., Flores-Chávez, A., Soto-Cárdenas, M.-J., Ramos-Casals, M., 2021. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol* 40, 1233–1244. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05569-4>
- Robert-Koch-Institut, 2020a. Falldefinition Neuartiges Coronavirus. Robert-Koch-Institut, Berlin.
- Robert-Koch-Institut, 2020b. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und Covid-19. Robert-Koch-Institut, Berlin.
- Rovas, A., Osiaevi, I., Buscher, K., Sackarnd, J., Tepasse, P.-R., Fobker, M., Kühn, J., Braune, S., Göbel, U., Thölking, G., Gröschel, A., Pavenstädt, H., Vink, H., Kümpers, P., 2021. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis* 24, 145–157. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7>
- Shafi, A.M.A., Shaikh, S.A., Shirke, M.M., Iddawela, S., Harky, A., 2020. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. *J Card Surg* 35, 1988–2008. <https://doi.org/10.1111/jocs.14808>
- Shuo, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., Gao, G., 2016. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Siddiqi, H.K., Mehra, M.R., 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 39, 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Siempos, I.I., Xourgia, E., Ntaidou, T.K., Zervakis, D., Magira, E.E., Kotanidou, A., Routsis, C., Zakyntinos, S.G., 2020. Effect of Early vs. Delayed or No Intubation on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: An Observational Study. *Front. Med.* 7, 614152. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.614152>
- Singh, P., Warren, K., Adler, H., Mangano, A., Sansbury, J., Duff, R., 2021. A Retrospective Review of Outcomes in Intensive Care Unit Patients Infected With SARS-Cov2 in Correlation to Admission Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II Scores. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.14051>
- Siu, Y.L., Teoh, K.T., Lo, J., Chan, C.M., Kien, F., Escriou, N., Tsao, S.W., Nicholls, J.M., Altmeyer, R., Peiris, J.S.M., Bruzzone, R., Nal, B., 2008. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol* 82, 11318–11330. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>
- Smadja, D.M., Philippe, A., Bory, O., Gendron, N., Beauvais, A., Gruet, M., Peron, N., Khider, L., Guerin, C.L., Goudot, G., Levavasseur, F., Duchemin, J., Pene, F., Cheurfa, C., Szwebel, T., Sourdeau, E., Planquette, B., Hauw-Berlemont, C., Hermann, B., Gaussem, P., Samama, C., Mirault, T., Terrier, B., Sanchez, O., Rance, B., Fontenay, M., Diehl, J., Chocron, R., 2021. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality. *J. Thromb. Haemost.* 19, 1823–1830. <https://doi.org/10.1111/jth.15339>
- Stahl, K., Gronski, P.A., Kiyan, Y., Seeliger, B., Bertram, A., Pape, T., Welte, T., Hoepfer, M.M., Haller, H., David, S., 2020. Injury to the Endothelial Glycocalyx in Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 202, 1178–1181. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2676LE>
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K.B., Yoshida, M., Barnes, J.L., 2020. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26, 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>

- Tanaka, S., Tanaka, T., Nangaku, M., 2015. Hypoxia and Dysregulated Angiogenesis in Kidney Disease. *Kidney Dis* 1, 80–89. <https://doi.org/10.1159/000381515>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z., 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18, 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Taylor, E.H., Marson, E.J., Elhadi, M., Macleod, K.D.M., Yu, Y.C., Davids, R., Boden, R., Overmeyer, R.C., Ramakrishnan, R., Thomson, D.A., Coetzee, J., Biccard, B.M., 2021. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 76, 1224–1232. <https://doi.org/10.1111/anae.15532>
- The RECOVERY Collaborative Group, 2021. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Domingo, P., Mur, I., Mateo, G.M., Gutierrez, M. del M., Pomar, V., de Benito, N., Corbacho, N., Herrera, S., Millan, L., Muñoz, J., Malouf, J., Molas, M.E., Asensi, V., Horcajada, J.P., Estrada, V., Gutierrez, F., Torres, F., Perez-Molina, J.A., Fortun, J., Villar, L.M., Hohenthal, U., Marttila, H., Vuorinen, T., Nordberg, M., Valtonen, M., Frigault, M.J., Mansour, M.K., Patel, N.J., Fernandes, A., Harvey, L., Foulkes, A.S., Healy, B.C., Shah, R., Bensaci, A.M., Woolley, A.E., Nikiforow, S., Lin, N., Sagar, M., Shrager, H., Huckins, D.S., Axelrod, M., Pincus, M.D., Fleisher, J., Lampa, J., Nowak, P., Vesterbacka, J.C., Rasmuson, J., Skorup, P., Janols, H., Niward, K.F., Chatzidionysiou, K., Asgeirsson, H., Parke, Å., Blennow, O., Svensson, A.-K., Aleman, S., Sönnernborg, A., Henter, J.-I., Horne, A.C., Al-Beidh, F., Angus, D., Annane, D., Arabi, Y., Beane, A., Berry, S., Bhimani, Z., Bonten, M., Bradbury, C., Brunkhorst, F., Buxton, M., Cheng, A., Cove, M., De Jong, M., Derde, L., Estcourt, L., Goossens, H., Gordon, A., Green, C., Haniffa, R., Ichihara, N., Lamontagne, F., Lawler, P., Litton, E., Marshall, J., McArthur, C., McAuley, D., McGuinness, S., McVerry, B., Montgomery, S., Mouncey, P., Murthy, S., Nichol, A., Parke, R., Parker, J., Reyes, F., Rowan, K., Saito, H., Santos, M., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Turgeon, A., Turner, A., van Bentum-Puijk, W., van de Veerdonk, F., Webb, S., Zarychanski, R., Baillie, J.K., Beasley, R., Cooper, N., Fowler, R., Galea, J., Hills, T., King, A., Morpeth, S., Netea, M., Ogungbenro, K., Pettila, V., Tong, S., Uyeki, T., Youngstein, T., Higgins, A., Lorenzi, E., Berry, L., Salama, C., Rosas, I.O., Ruiz-Antorán, B., Muñoz Rubio, E., Ramos Martínez, A., Campos Esteban, J., Avendaño Solá, C., Pizov, R., Sanz Sanz, J., Abad-Santos, F., Bautista-Hernández, A., García-Fraile, L., Barrios, A., Gutiérrez Liarte, Á., Alonso Pérez, T., Rodríguez-García, S.C., Mejía-Abril, G., Prieto, J.C., Leon, R., Veiga, Viviane C., Scheinberg, P., Farias, D.L.C., Prats, J.G., Cavalcanti, Alexandre B., Machado, F.R., Rosa, R.G., Berwanger, O., Azevedo, L.C.P., Lopes, R.D., Dourado, L.K., Castro, C.G., Zampieri, F.G., Avezum, A., Lisboa, T.C., Rojas, S.S.O., Coelho, J.C., Leite, R.T., Carvalho, J.C., Andrade, L.E.C., Sandes, A.R., Pintão, M.C.T., Santos, S.V., Almeida, T.M.L., Costa, A.N., Gebara, O.C.E., Freitas, F.G.R., Pacheco, E.S., Machado, D.J.B., Martin, J., Conceição, F.G., Siqueira, S.R.R., Damiani, L.P., Ishihara, L.M., Schneider, D., De Souza, D., Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.L., Resche Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., Azoulay, E., Cadranet, J., Emmerich, J., Fartoukh, M., Guidet, B., Humbert, M., Lacombe, K., Mahevas, M., Pene, F., Pourchet-Martinez, V., Schlemmer, F., Tibi, A., Yazdanpanah, Y., Dougados, M., Bureau, S., Horby, P.W., Landray, M.J., Baillie, K.J., Buch, M.H., Chappell, L.C., Day, J.N., Faust, S.N., Haynes, R., Jaki, T., Jeffery, K., Juszczak, E., Lim, W.S., Mafham, M., Montgomery, A., Mumford, A., Thwaites, G., Kamarulzaman, A., Syed Omar, S.F., Ponnampalavanar, S., Raja Azwa, R.I.S., Wong, P.L., Kukreja, A., Ong, H.C., Sulaiman, H., Basri, S., Ng, R.X., Megat Johari, B., Rajasuriar, R., Chong, M.L., Neelamegam, M., Syed Mansor, S.M., Zulhaimi, N.S., Lee, C.S., Altice, F., Price, C., Malinis, M., Hasan, M.S., Wong, C.K., Chidambaram, S., Misnan, N.A., Mohd Thabit, A.A., Sim, B., Bidin, F.N., Mohd Abd Rahim, M.A.H., Saravanamuttu, S., Tuang, W.X., Mohamed Gani, Y., Thangavelu, S., Tay, K.H., Ibrahim, N.M., Halid, L.A., Tan, K.T., Mukri, M.N.A., Arip, M., Koh, H.M., Syed Badaruddin, S.N.A., Raja Sureja, L., Chun, G.Y., Torre-Cisneros, J., Merchante, N., Leon,

- R., Carcel, S., Garrido, J.C., Galun, E., Soriano, A., Martínez, J.A., Castán, C., Paredes, R., Dalmau, D., Carbonell, C., Espinosa, G., Castro, P., Muñoz, J., Almuedo, A., Prieto, S., Pacheco, I., Ratain, M., Pisano, J., Streck, M., Adegunsoye, A., Karrison, T., Jozefien, D., Karel F.A., V.D., Elisabeth, D.L., Cedric, B., Bastiaan, M., Shankar-Hari, M., Vale, C.L., Godolphin, P.J., Fisher, D., Higgins, J.P.T., Spiga, F., Savovic, J., Tierney, J., Baron, G., Benbenishty, J.S., Berry, L.R., Broman, N., Cavalcanti, Alexandre Biasi, Colman, R., De Buyser, S.L., Derde, L.P.G., Domingo, P., Omar, S.F., Fernandez-Cruz, A., Feuth, T., Garcia, F., Garcia-Vicuna, R., Gonzalez-Alvaro, I., Gordon, A.C., Haynes, R., Hermine, O., Horby, P.W., Horick, N.K., Kumar, K., Lambrecht, B.N., Landray, M.J., Leal, L., Lederer, D.J., Lorenzi, E., Mariette, X., Merchante, N., Misnan, N.A., Mohan, S.V., Nivens, M.C., Oksi, J., Perez-Molina, J.A., Pizov, R., Porcher, R., Postma, S., Rajasuriar, R., Ramanan, A.V., Ravaud, P., Reid, P.D., Rutgers, A., Sancho-Lopez, A., Seto, T.B., Sivapalasingam, S., Soin, A.S., Staplin, N., Stone, J.H., Strohbehn, G.W., Sunden-Cullberg, J., Torre-Cisneros, J., Tsai, L.W., van Hoogstraten, H., van Meerten, T., Veiga, Viviane Cordeiro, Westerweel, P.E., Murthy, S., Diaz, J.V., Marshall, J.C., Sterne, J.A.C., 2021. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>
- Thibeault, C., Mühlemann, B., Helbig, E.T., Mittermaier, M., Lingscheid, T., Tober-Lau, P., Meyer-Arndt, L.A., Meiners, L., Stubbemann, P., Haenel, S.S., Bosquillon de Jarcy, L., Lippert, L., Pfeiffer, M., Stegemann, M.S., Roehle, R., Wiebach, J., Hippenstiel, S., Zoller, T., Müller-Redetzky, H., Uhrig, A., Balzer, F., von Kalle, C., Suttorp, N., Jones, T.C., Drost, C., Witzenthath, M., Sander, L.E., Pa-COVID Study Group, Jürgens, L., Kleinschmidt, M., Denker, S., Ruwwe-Glösenkamp, C., Temmesfeld-Wollbrück, B., Heim, K.M., Schürmann, D., Hocke, A., Opitz, B., Pascual-Leone, B.M., Schuhmacher, R.C., Olk, N., Hillus, D., Machleidt, F., Albus, S., Bremer, F., Doehn, J.-M., Garcia, C., Knape, P., Krause, P.M., Lechtenberg, L., Li, Y., Pergantis, P., Ritter, T., Yedikat, B., Zobel, C., Hefele, F.L., Kellermann, U., Schürmann, M., Wackernagel, L.-M., Wetzels, A., Grund, D., Haumesser, J.K., Hodes, J., Rein, J., Radünzel, P., Breitbart, A., Münzenberg, S., Soll, D., Zhamurashvili, T., Hübner, R.-H., Alius, F., Andermann, T., Cronen, T., Fraumann, S., Frost, N., Geus, D., Godzick-Njomgang, G.J., Herholz, A., Hermanns, V., Hilbrandt, M., Jacobi, T., Kim, Y.-J., Madlung, E., Martin, L., Menner, N., Mikolajewska, A., Mrziglod, L., Müller, N., Niebank, M., Pappe, E., Pfäfflin, F., Pfannkuch, L., Raspe, M., Reck, N., Ritter, A., Saccomanno, J., Schmalbrock, L.K., Steinbeis, F., Tabeling, C., Vogtmann, M., Weber, S., Brack, M., Felten, M., Schmidt, S., Rönnefarth, M., Schwanitz, G., Krannich, A., Zvorc, S., Behrens, U.D., Kretzler, L., Li, L., Wirsching, I., Dang-Heine, C., Hummel, M., Briesemeister, D., Treue, D., Möckel, M., Knauß, S., Endres, M., Spies, C., Weber-Carstens, S., Kruse, J.M., Zickler, D., Edel, A., Stier, B., Enghard, P., Körner, R., Eckardt, K.-U., Elbert, L., Neumann, C., Eckart, M.A., Pham, T.N., Schönberger, S., Wree, A., Tacke, F., Mang, J., de Vries, N.A., Wittenberg, M., Riecke, J., Heeschen, J., Treskatsch, S., Angermair, S., van Dijck, P., Corman, V.M., Kurth, F., 2021. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection* 49, 703–714. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01594-w>
- Tögel, F., Zhang, P., Hu, Z., Westenfelder, C., 2009. VEGF is a mediator of the renoprotective effects of multipotent marrow stromal cells in acute kidney injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 13, 2109–2114. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00641.x>
- Triggle, C.R., Bansal, D., Ding, H., Islam, M.M., Farag, E.A.B.A., Hadi, H.A., Sultan, A.A., 2021. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front. Immunol.* 12, 631139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>
- Usul, E., Şan, İ., Bekgöz, B., Şahin, A., 2020. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomarkers in Medicine* 14, 1207–1215. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0317>

- van der Flier, M., van Leeuwen, H.J., van Kessel, K.P., Kimpen, J.L., Hoepelman, A.I., Geelen, S.P., 2005. PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN SEVERE SEPSIS: *Shock* 23, 35–38. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000150728.91155.41>
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., Moch, H., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 395, 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Verheul, H.M., Jorna, A.S., Hoekman, K., Broxterman, H.J., Gebbink, M.F., Pinedo, H.M., 2000. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood* 96, 4216–4221.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., Thiel, V., 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19, 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wang, B., Li, R., Lu, Z., Huang, Y., 2020. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 12, 6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
- WHO Solidarity Trial Consortium, 2021. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 384, 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- Wiesner, B., Bachmann, M., Blum, T.-G., Forchheim, S., Geiseler, J., Kassin, A., Kretzschmar, E., Weber-Carstens, S., Westhoff, M., Witzenrath, M., Grohé, C., 2020. Aufgaben der Weaning-Zentren im Pandemiefall COVID-19: Unterstützende Handlungsempfehlung zur Sicherstellung dringend benötigter Intensivkapazitäten am Beispiel des Berlin-Brandenburger POST-SAVE-Konzepts. *Pneumologie* 74, 358–365. <https://doi.org/10.1055/a-1153-9710>
- Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C.E., Curtis, H.J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H.I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I.J., Rentsch, C.T., Mathur, R., Wong, A.Y.S., Grieve, R., Harrison, D., Forbes, H., Schultze, A., Croker, R., Parry, J., Hester, F., Harper, S., Perera, R., Evans, S.J.W., Smeeth, L., Goldacre, B., 2020. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M.A., Niemeyer, D., Jones, T.C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., Wendtner, C., 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Yano, K., Liaw, P.C., Mullington, J.M., Shih, S.-C., Okada, H., Bodyak, N., Kang, P.M., Toltl, L., Belikoff, B., Buras, J., Simms, B.T., Mizgerd, J.P., Carmeliet, P., Karumanchi, S.A., Aird, W.C., 2006. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *Journal of Experimental Medicine* 203, 1447–1458. <https://doi.org/10.1084/jem.20060375>
- Yin, X.-X., Zheng, X.-R., Peng, W., Wu, M.-L., Mao, X.-Y., 2020. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 1704–1705. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00294>
- Zhang, Si, Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., Liu, M., Zhao, X., Xie, Y., Yang, Y., Zhang, Shenghui, Fan, Z., Dong, J., Yuan, Z., Ding, Z., Zhang, Y., Hu, L., 2020. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 13, 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
- Zhang, Z., Pan, L., Deng, H., Ni, H., Xu, X., 2014. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal of Critical Care* 29, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.09.002>

- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395, 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, B., Feng, X., Jiang, C., Mi, S., Yang, L., Zhao, Z., Zhang, Y., Zhang, L., 2021. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 21, 574. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06277-3>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W., 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Ziehr, D.R., Alladina, J., Petri, C.R., Maley, J.H., Moskowitz, A., Medoff, B.D., Hibbert, K.A., Thompson, B.T., Hardin, C.C., 2020. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1560–1564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE>

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, David Josuttis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse von Patient*innen mit SARS-CoV-2-Infektion oder Covid-19 – Vascular Endothelial Growth Factor als möglicher prognostischer Biomarker / Retrospective analysis of patients with SARS-CoV-2-infection or Covid-19 - Vascular Endothelium Growth Factor as potential prognostic biomarker“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Steinemann, G., Dittmer, A., Schmidt, J., **Josuttis, D.**, Fähling, M., Biersack, B., Beindorff, N., Jolante Koziolk, E., Schobert, R., Brenner, W., Müller, T., Nitzsche, B., Höpfner, M., 2019. Antitumor and antiangiogenic activity of the novel chimeric inhibitor animacroxam in testicular germ cell cancer. *Molecular Oncology* 13, 2679–2696. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12582>

Koppelkamm, L., Görlich, N., **Josuttis, D.**, 2023. Dialyse bei kritisch kranken Patient/-innen – Eine interprofessionelle Herausforderung auf der Intensivstation. *IB* 48, 87–92. <https://doi.org/10.5414/IBX00606>

Josuttis, D., Schwedler, C., Heymann, G., Gümbel, D., Schmittner, M.D., Kruse, M., Hoppe, B., 2023. Vascular Endothelial Growth Factor as Potential Biomarker for COVID-19 Severity. *J Intensive Care Med* 08850666231186787. <https://doi.org/10.1177/08850666231186787>

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Berthold Hoppe für die Überlassung des Themas, die exzellente Beratung, engmaschige Betreuung und hervorragende Unterstützung. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Guido Heymann für die Hilfe bei der Tabellenbearbeitung sowie Dr. rer. nat. Christian Schwedler herzlich bedanken. Prof. Dr. med. Marc Schmittner sowie Dr. med. Jan Baus gebührt Dank für die Vermittlung des Themas und die Unterstützung. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Axel Pruß für die Betreuung.

Ich danke Dr. med. Marianne Kruse und Philip Plettig für die zahlreichen Diskussionen über die intensivmedizinischen Rationalen und die Forschungsmethodik. Ebenso bin ich Jörn Rust und Hans Janssen für die Zusammenarbeit zu Dank verpflichtet.

Meine Eltern und mein Bruder sowie ganz besonders Lilly haben mich bei der Erstellung der Arbeit stets wunderbar unterstützt. Dafür möchte ich ihnen von ganzem Herzen danken.

Ich möchte diese Arbeit den exzellenten Teams in der Intensiv- und Akutmedizin widmen, mit denen ich im Kampf gegen die Pandemie zusammenarbeiten durfte und von denen ich viel gelernt habe.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Promotionsbüro
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Berlin, 29. 11. 2022

Bescheinigung über Art und Umfang der statistischen Bearbeitung nach PO-2017 für Herrn David Josuttis

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der Bearbeitung des Dissertationsthemas

„Retrospektive Analyse von Patient*innen mit SARS-CoV-2-Infektion oder Covid-19 – Vascular Endothelium Growth Factor als möglicher prognostischer Biomarker“

bzw.

„Retrospective analysis of patients with SARS-CoV-2-infection or Covid-19 - Vascular Endothelium Growth Factor as potential prognostic biomarker“

habe ich die in der Arbeit verwendeten statistischen Methoden mit Herrn Josuttis durchgesprochen und bescheinige Ihnen hiermit die statische Bearbeitung der Dissertationsleistung zum o.g. Titel nach PO-2017 in Art und Umfang als ausreichend zur Erlangung der akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.).

In meiner Tätigkeit als Diplom-Mathematiker am Institut für Sportwissenschaft der Humboldt-Universität zu Berlin berate ich dieses im Bereich der Statistik und bin für die Lehre quantitativer Methoden/Statistik zuständig.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen


Dipl.-Math. Arno Schroll