

Aus dem Bereich Innere Medizin

Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals)

**Biomarker- und Zytokinwerte der COVID-19-Erkrankung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Katharina Günther

geboren am: 17.06.1995 in Albstadt-Ebingen

Tag der Promotion: 12.01.2022

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals  
Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
1.1 Summary.....	3
2. Einleitung .....	5
2.1 Coronavirus SARS-CoV-2 .....	5
2.2 Pneumonie und ARDS .....	9
2.3 Zytokine und Biomarker.....	12
2.4 Ziel der Arbeit.....	13
3. Material & Methodik.....	14
3.1 Patientenkollektiv .....	14
3.2 Diagnose COVID-19.....	14
3.3 Diagnose Pneumonie .....	15
3.4 Diagnose ARDS .....	16
3.5 Patientendaten .....	16
3.6 Datenerhebung.....	20
3.7 Bestimmung der Blutkonzentrationen der Marker .....	21
3.8 Statische Methoden.....	21
4. Ergebnisse .....	23
4.1 Allgemeine Patientencharakteristika.....	23
4.2 Getestete Zytokine und Biomarker .....	24
4.3 Vergleich der Gruppen .....	24
4.4 Korrelation der Zytokine mit dem SAPS und TISS.....	32
4.5 Outcome der COVID-19 Patienten .....	35
4.6 Erkrankungsschwere bei Aufnahme (COVID-19-Patienten).....	40
4.7 Vergleich Outcome und Erkrankungsschwere bei COVID-19-Patienten .....	46
4.8 Zytokine, die keine Signifikanz zeigten .....	48
5. Diskussion.....	49
6. Verzeichnis.....	56
6.1 Literaturverzeichnis .....	56
6.2 Tabellenverzeichnis.....	61

6.3	Abbildungsverzeichnis.....	62
6.4	Abkürzungsverzeichnis.....	63
7.	Anhang.....	66
7.1	Zytokine und Biomarker mit Funktion .....	66
7.2	Statistische Aufführung der Zytokine und Biomarker .....	70
7.3	Datenerfassungsbögen .....	76
8.	Publikation.....	86
8.1	Danksagung.....	87
9.	Lebenslauf.....	88

## 1. Zusammenfassung

Die seit März 2020 ausgerufene Coronavirus-Pandemie bestimmt das weltweite Geschehen maßgeblich. Den Einfluss, den die Pandemie auf das alltägliche Leben sowie die wirtschaftlichen und gesamtgesellschaftlichen Faktoren nimmt, wird durch seine Auswirkungen auch die folgenden Generationen intensiv beschäftigen. Das neuartige Virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ist Auslöser der COVID-19-Erkrankung (coronavirus disease 19), die vor allem mit einer Infektion der Atemwege einhergeht. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Pneumonie mit darauffolgendem ARDS (Acute respiratory distress syndrome) und bis hin zum Tod führen.

Aktuelle Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine COVID-19-Erkrankung zu einer Veränderung der Zytokin- und Biomarker-Konzentrationen im Blut führt.

Darauf aufbauend war das Ziel der vorliegenden Studie, weitere Zytokine und Biomarker mittels Multiplex Zytokin-Array auf deren Konzentration im Serum der COVID-19-Erkrankten zu untersuchen und in verschiedene Korrelationen zu setzen.

Unter anderem wurden die Konzentrationen der Marker von COVID-19-Erkrankten mit Pneumonie- und ARDS-Patienten sowie mit lungengesunden Patienten verglichen.

Dabei konnten wir Unterschiede der Serumkonzentrationen einiger Zytokine und Biomarker bei den drei unterschiedlichen Kohorten, Lungengesunde, Pneumonie bzw. ARDS- und COVID-19-Patienten darlegen. Dazu gehörten beispielhaft die Marker B2M (Beta-2-Microglobulin), NSE (Neuron-Specific-Enolase), CRP (C-Reactive Protein) und SCF (Stem cell factor).

Außerdem wurden die Konzentrationen der Zytokin- und Biomarkerwerte der Pneumonie- und ARDS-Probanden sowie von den COVID-19-Erkrankten mit den Intensivmedizin-Scores SAPS (simplified acute physiology score) und TISS (therapeutiv intervention scoring system) in Korrelation gesetzt. Wir konnten sowohl positive als auch negative Zusammenhänge feststellen. Beispielsweise konnte ein positiver Zusammenhang zwischen HCC-4 (Chemokine CC-4) und dem SAP-Score bei COVID-19-Erkrankten dargestellt werden.

Des Weiteren verglichen wir die Konzentration der Zytokine und Biomarker zwischen verstorbenen und überlebenden COVID-19-Patienten und konnten einige signifikanten Unterschiede, zum Beispiel bei den Markern IL-6 (Interleukin-6), IL-18 (Interleukin-18) und FRTN (Ferritin) feststellen.

Zusätzlich wurde noch der Aspekt der Erkrankungsschwere bei Aufnahme der COVID-19-Erkrankten einbezogen und mit den Konzentrationen der Biomarker und Zytokine in Zusammenhang gesetzt. Hierbei wurde zwischen unkompliziert beziehungsweise kompliziert und kritisch erkrankten Patienten unterschieden. Auch hier konnten einige Marker

herausarbeiten werden, welche einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Gruppen zeigten. Dazu zählten unter anderem CRP, FRTN und IL-8.

Die sich als signifikant erwiesenen Zytokine und Biomarker der kritisch erkrankten Patienten wurden zusätzlich noch mit den signifikanten Werten der verstorbenen COVID-19-Patienten verglichen. Dabei wurden einige Zytokine herausgearbeitet, die sowohl bei den kritisch erkrankten als auch bei den verstorbenen COVID-19-Patienten signifikant erhöht beziehungsweise erniedrigt waren. Dazu gehörten zum Beispiel FRTN, Albumin und IL-6. Dagegen konnten auch einige Zytokine und Biomarker hervorgehoben werden, welcher nur bei den verstorbenen Patienten und nicht bei den kritisch erkrankten COVID-19-Probanden signifikant erhöht beziehungsweise erniedrigt waren. Hierzu zählten unter anderem IL-18, IgM (Immunoglobulin M) und CA-9 (Carbonic anhydrase 9).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es Unterschiede in den Serumkonzentrationen wichtiger Zytokine und Biomarker zwischen COVID-19-Erkrankten, Pneumonie/ARDS und Lungengesunden gibt. Auch konnten Differenzen der Serumkonzentration bei unterschiedlichen Schweregraden der COVID-19-Erkrankung nachgewiesen werden, was für die Vorhersage des Verlaufs und Prognose einer Coronavirus-Erkrankung von Bedeutung sein könnte. Weitere Studien in einem größeren Patientenkollektiv sind notwendig, um diese Erkenntnisse zu bestätigen.

## 1.1 Summary

The coronavirus pandemic, which has been declared since March 2020, has a significant impact on global events. The impact of the pandemic on everyday life and on economic and social factors will be of great concern to future generations.

This novel virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), causes a disease named COVID-19 (coronavirus disease 19), which primarily causes a respiratory infection. This infection can lead to pneumonia, which subsequently can cause ARDS and, ultimately, death.

Prior studies have shown changes in the concentration of some cytokines and biomarkers due to COVID-19.

Based on those findings, the aim of the present study was to investigate additional cytokines and biomarkers by Multiplex Cytokine-Array for their concentration in the serum of COVID-19 diseases patients and to put them into different correlations.

Among others, the concentrations of the markers of COVID-19 patients were compared with pneumonia/ARDS patients as well as lung-healthy subjects.

We were able to demonstrate differences in serum concentration levels between the three subject groups for some of the cytokines and biomarkers. These include, as examples, the markers B2M (beta-2-microglobulin), NSE (neuron-specific enolase), CRP (C-reactive protein) and SCF (stem cell factor).

Furthermore, our study found a correlation between some of the cytokines and biomarkers in the pneumonia/ARDS participants as well as the COVID-19 participants and the intensive care medicine scores SAPS and TISS. We found positive and negative correlations. For example, a positive correlation between HCC-4 (chemokines CC-4) and the SAP-score in COVID-19 sufferers was presented.

Also, the COVID-19 participants' outcome (deceased vs surviving) was compared to concentration of cytokines and biomarkers. Some significant markers, for example IL-6 (interleukin-6), IL-18 (interleukin-18) and FRTN (ferritin), were identified.

Additionally, a correlation between disease severity of COVID-19 sufferers at the time of admission with the markers' concentration levels was examined. Here, we distinguished between uncomplicated, complicated and critically ill patients. Significant markers were CRP, FRTN and IL-8, among others.

This way, we were able to also compare COVID-19 participants' outcome to disease severity according to concentration levels. Some cytokines and biomarkers turned out to be significant increased or decreased in both critically ill as well as deceased patients, for example FRTN, Albumin and IL-6. But according to the results of our study, there are also cytokines and

biomarkers only significantly increased or decreased only in deceased patients. Among those were IL-18, IgM (immunoglobulin M), and CA-9 (carbonic anhydrase 9).

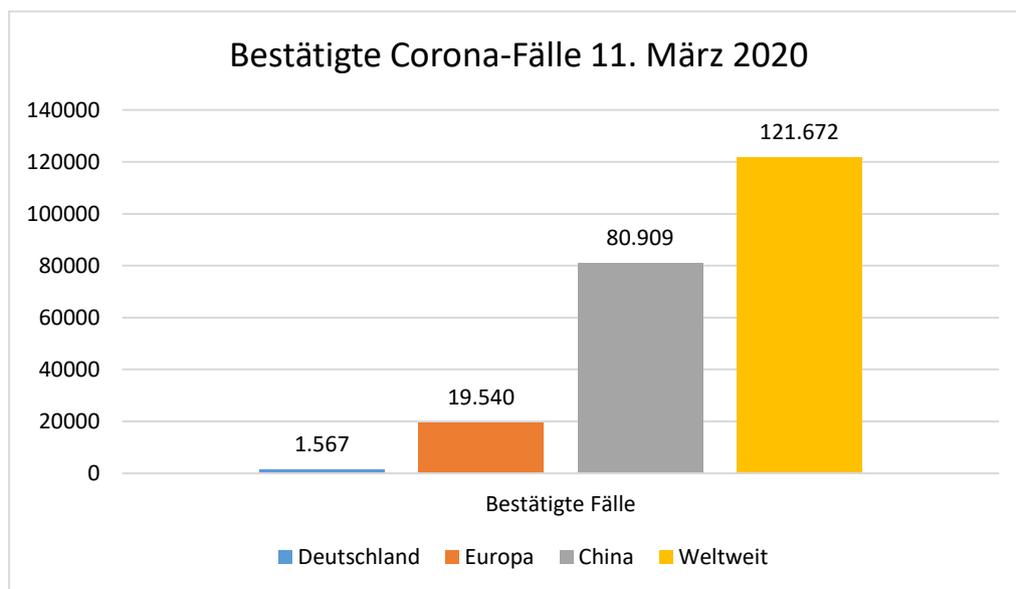
This current study shows differences in serum concentrations of important cytokines and biomarkers between the three subject groups (COVID-19 patients, the pneumonia/ARDS patients and the lung-healthy subject). There also seem to be differences in concentrations of certain markers depending on the course of the COVID-19 diseases in patients, which may be important for predicting the course and prognosis of coronavirus disease.

Further studies in a larger patient population are needed to confirm these findings.

## 2. Einleitung

### 2.1 Coronavirus SARS-CoV-2

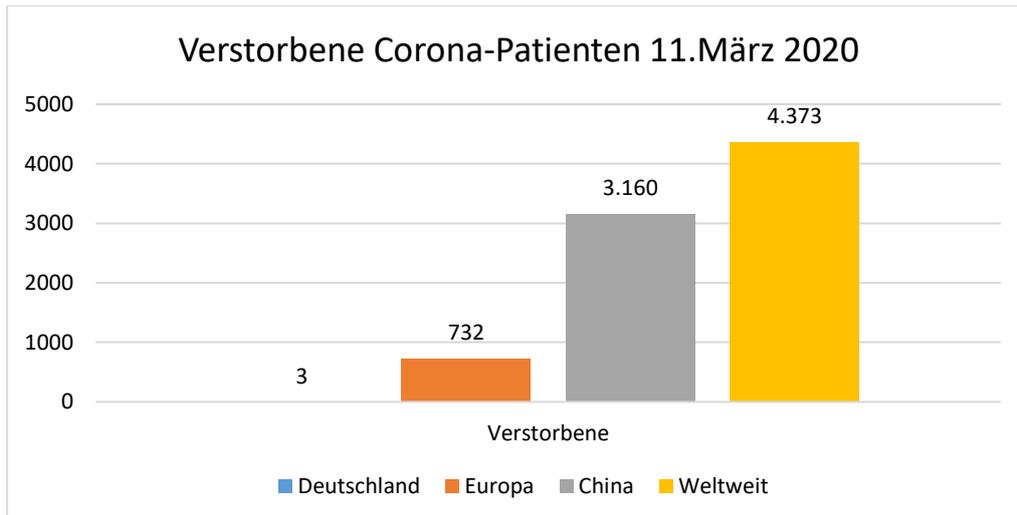
Am 31. Dezember 2019 wurde das WHO-Landesbüro (World Health Organization) in der Stadt Wuhan (China) auf eine Häufung von Lungenentzündungen (Pneumonien) aufmerksam [15]. Am 7. Januar 2020, wurde als Ursache dieser Anhäufungen das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) identifiziert [15,24]. Der erste bestätigte Coronavirus-Fall in Deutschland, wurde am 28. Januar 2020 öffentlich gemacht [41]. Der Generaldirektor der WHO erklärte am 11. März 2020 den Ausbruch offiziell zu einer Pandemie [58]. Weltweit waren bis zu diesem Zeitpunkt, laut WHO, 121.672 Personen infiziert und 4.373 verstorben [59]. In Deutschland wurden bis zum 11. März 2020 insgesamt 1.567 Fälle bestätigt und 3 Tote gemeldet [59]. Die weltweite Situation vom 11. März wird in den nachfolgenden **Abbildung 1** und **Abbildung 2** dargestellt [59].



**Abbildung 1: Säulendiagramm von Corona-Fällen weltweit bis zum 11. März 2020 [59]**

Eigene Abbildung mit Angaben der World Health Organization (WHO).

Das Säulendiagramm stellt die Lage der Corona-Fälle von Deutschland, Europa, China und Weltweit am 11. März 2020 dar.

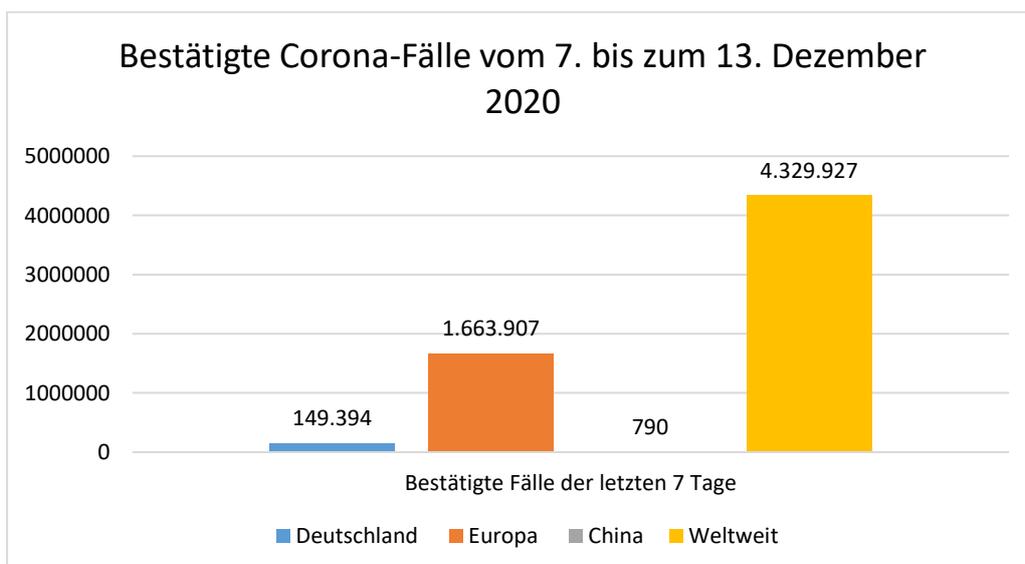


**Abbildung 2: Säulendiagramm der an Corona Verstorbenen bis zum 11. März 2020 [59]**

Eigene Abbildung mit Angaben der WHO.

Das Säulendiagramm stellt die absoluten Zahlen der an Corona verstorbenen Personen dar, aufgeteilt auf die Fälle in Deutschland, in Europa, in China und Weltweit.

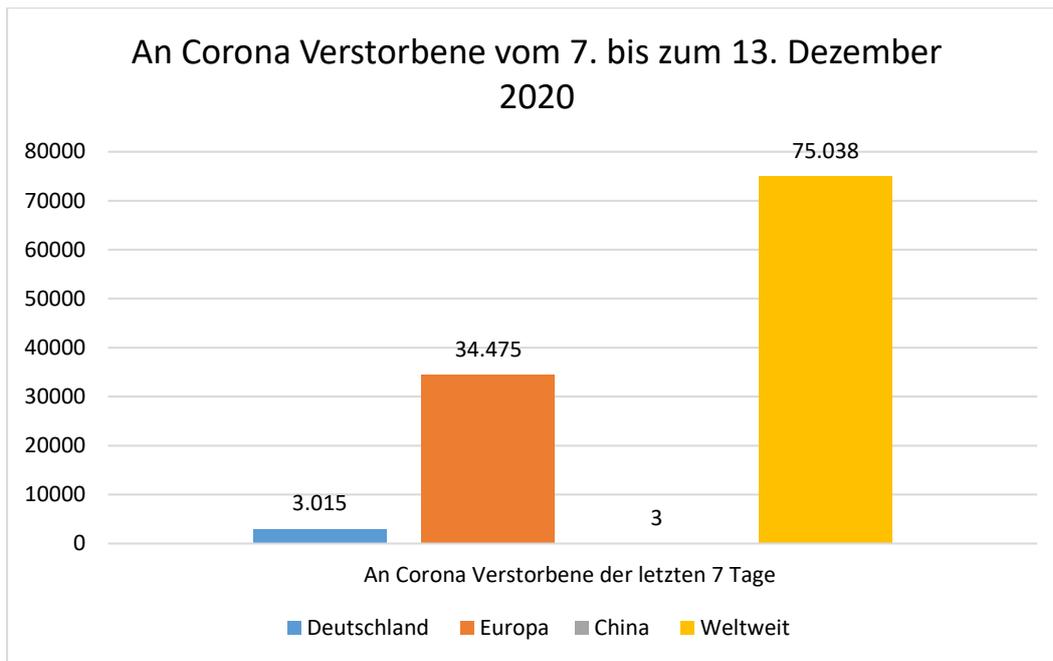
In den beiden aufgeführten Abbildungen wird deutlich dargestellt, dass vor allem China am 11. März von der Pandemie betroffen war [59]. In China war im Vergleich zu den weltweiten Zahlen, sowohl die Anzahl der bestätigten Fälle wie auch die Anzahl der Verstorbenen sehr hoch [59]. Im Vergleich dazu, wurden bis zum 8. Dezember 2020 67.210.778 Coronavirus-Fälle und 1.540.777 Todesfälle weltweit über die ganze Dauer der Pandemie registriert [60]. In Deutschland wurden bis dahin insgesamt 1.197.709 Infektionen und 19.342 Todesfälle dokumentiert [60]. Um die Verbreitung des Coronavirus seit Mitte März bis Mitte Dezember gut vergleichen zu können, werden im Anschluss weitere Abbildungen aufgeführt. Dabei werden, die Corona-Fälle innerhalb von 7 Tagen (7. Dezember bis 13. Dezember 2020) dargestellt [51].



**Abbildung 3: Säulendiagramm der bestätigten Corona-Fälle vom 7. bis zum 13. Dezember 2020 [51]**

Eigene Abbildung mit Angaben der WHO.

Das Säulendiagramm zeigt die bestätigten Corona-Fälle zwischen dem 7. Dezember bis zum 13. Dezember 2020 in Deutschland, Europa, China und Weltweit auf.



**Abbildung 4: Säulendiagramm der an Corona Verstorbenen zwischen dem 7. und dem 13. Dezember [51]**  
Eigene Abbildung mit Angaben der WHO.

Das Säulendiagramm stellt die an Corona verstorbenen Patienten vom 7. Bis zum 13. Dezember in Deutschland, Europa, China und Weltweit dar.

Die **Abbildung 3** zeigt die Corona-Situation Mitte Dezember auf [51]. Auffallend ist hier, im Vergleich zu der **Abbildung 1** vom 11. März 2020, dass China nicht mehr zu den stark betroffenen Ländern gehört [51,59]. Auch der Vergleich der an Corona verstorbenen Patienten in **Abbildung 4** zeigt den Rückgang der Pandemie in China und den Zuwachs dieser in der restlichen Welt [51,59]. Dafür sind zu diesem Zeitpunkt, auf die Einwohnerzahl bezogen, vor allem die USA (United States of America) mit 1.456.800 bestätigten Corona-Fällen und 16.626 Verstorbenen und Schweden mit 32.348 bestätigten Fällen und 128 Todesfälle zwischen dem 7. und dem 13. Dezember 2020, stark betroffen [51].

Das SARS-CoV-2 gehört zu der Familie der Beta-Coronaviren [61]. Zu diesen gehören auch unter anderem SARS-CoV und MERS-CoV [61]. Coronaviren sind v.a. unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet und verursachen beim Menschen eine mild verlaufende Erkältungskrankheit [61]. Sie können aber auch schwere Lungenentzündungen hervorrufen [61].

SARS-CoV-2 ist der Auslöser der COVID-19 (coronavirus disease 19) Erkrankung, die hauptsächlich mit einer akuten Infektion der Atemwege einhergeht [50,61,62].

Das Coronavirus wird vor allem über Tröpfchen und Aerosole übertragen, aber auch durch Schmierinfektionen kann das Virus in den Körper gelangen [20,61].

Sehr häufig entstehen Atemwegserkrankungen, die sich zu einer Pneumonie entwickeln können [61]. Dies kann weiter in ein beatmungspflichtiges ARDS (Acute respiratory distress syndrome) fortschreiten [61].

Die häufigsten Symptome einer Infektion sind Husten, Fieber, Schnupfen, Störungen des Geruchs- und/oder des Geschmackssinns und die bereits erwähnte Pneumonie [61].

Weitere Symptome sind u.a. Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, juckende Ausschläge und Nesselsucht [61].

Insbesondere bei schwer erkrankten COVID-19 Patienten wurde auch das Auftreten von akutem und dialysepflichtigen Nierenversagen im Verlauf der Erkrankung beobachtet [61]. Des Weiteren wurden auch eine kardiale Beteiligung bei schwer erkrankten Patienten dokumentiert [61]. Unter anderem kam es bei den Betroffenen zu Myokardschäden, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz [61].

Bei den COVID-19 Erkrankten wurden außerdem Langzeitfolgen dokumentiert [61]. Es kann zu organspezifischen Langzeitfolgen kommen, aber auch zu allgemeinen Residuen wie Müdigkeitserscheinungen, Gedächtnisproblemen und Wortfindungsstörungen [61].

Der Fall-Verstorbenen-Anteil liegt bei Erkrankten unter 50 Jahren bei etwa 0,1 % [61]. Dieser steigt ab 50 Jahren zunehmend an und liegt bei über 80-Jährigen häufig über 10 % [61]. Zur Letalität liegen keine verlässlichen Daten vor, da die genaue Anzahl der erkrankten Menschen nicht bekannt ist [61].

Die Manifestationsorte der Erkrankung sind u.a. von der Dichte der ACE-2-Rezeptoren (Angiotensin Converting Enzyme 2) in den jeweiligen Geweben abhängig [24,61]. Das ACE-2 ist der Rezeptor für das SARS-CoV-2-Virus und damit dessen Eintrittspforte in die betroffenen Gewebe [54]. Die eigentliche Funktion des ACE-2 ist als Gegenspieler im sogenannten RAAS [6]. RAAS bedeutet Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreis und dient der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes und des Blutdrucks eines Menschen [6]. ACE-2 wird in der Lunge, dem Herzen, der Niere und im Endothel exprimiert [13].

Eine adäquate Therapie zur Behandlung von der COVID-19 Erkrankung gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht [61]. Im Zentrum der Behandlung der Patienten stehen unterstützenden Maßnahmen wie Beatmung, Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes und ggf. Antibiotikatherapie [61].

Verschiedene Therapieansätze wurden und werden seit dem Ausbruch untersucht [61]. Das direkt antiviral wirksame Mittel Remdesivir erhielt am 03. Juli 2020 eine bedingte Zulassung durch die Europäische Kommission [61]. In der Leitlinie (Stand: 05/2021) für stationäre COVID-19 Patienten konnte weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir abgegeben werden [26].

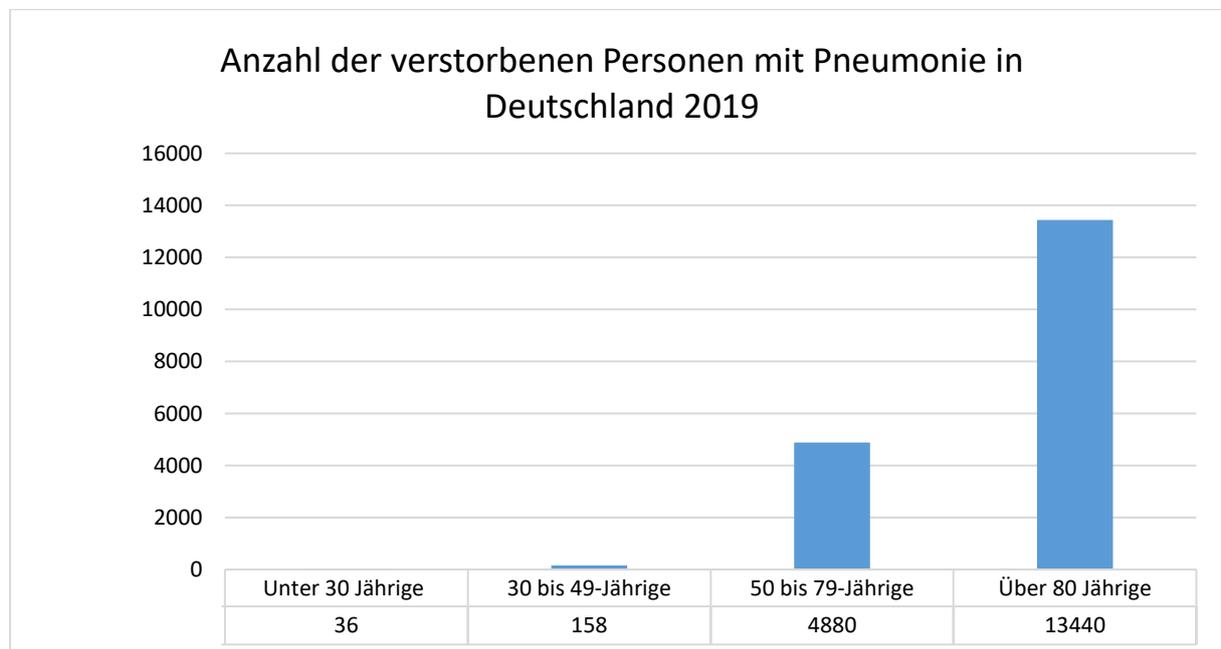
Auch andere Medikamente wie Chloroquin/Hydroxychloroquin und Azithromycin werden derzeit nicht empfohlen [26]. Bei schweren oder kritischen COVID-19 Erkrankungen empfiehlt

die Leitlinie Dexamethason, sowie bei progredienten Verläufen einer COVID-19-Erkrankung Tocilizumab [26].

Am 26.12.2020 starteten die ersten Impfungen in Deutschland gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 [61]. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 07/2021) sind laut dem Gesundheitsministerium die Impfstoffe von BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca und Johnson&Johnson zugelassen [17]. Bis zum 02.07.2021 haben laut dem Bundesministerium für Gesundheit in Deutschland insgesamt 46.249.449 Menschen die erste Impfung erhalten [17]. Dies entspricht einem Anteil von 55,6% der Bevölkerung [17]. Vollständig geimpft, d.h. Personen mit allen notwendigen Impfungen, wurden bis zum 02.07.2021 31.487.487 Menschen, was einem Anteil von 37,9% der Gesamtbevölkerung entspricht [17].

## 2.2 Pneumonie und ARDS

Die Pneumonie (Lungenentzündung) ist die häufigste letale Infektionskrankheit in den Industrieländern [63]. In Deutschland wurden im Jahr 2019 insgesamt 18.514 Todesfälle aufgrund einer Pneumonie registriert [57]. In der anschließenden **Abbildung 5**, wird die Altersverteilung der verstorbenen Pneumonie-Patienten laut dem statistischen Bundesamt dargestellt [57].



**Abbildung 5: Anzahl der verstorbenen Personen mit Pneumonie in Deutschland im Jahr 2019 [57]**

Das Diagramm zeigt die Altersverteilung der verstorbenen Pneumonie-Patienten im Jahr 2019 laut des statistischen Bundesamtes auf. Die absoluten Zahlen der Verstorbenen sind unter der Einteilung aufgeführt.

Bei der Betrachtung des Balkendiagramms fällt ein starker Anstieg der Todesfälle im Zusammenhang mit dem steigenden Alter auf [57]. Bei den über 80-Jährigen wurden insgesamt 13.440 Tote durch eine Pneumonie vermerkt [57].

Eine Lungenentzündung wird meist durch Bakterien ausgelöst, aber auch durch Viren oder Pilze [63]. Schwere Krankheitsverläufe entstehen meist durch bakterielle Superinfektionen [63]. Eine Aspiration von oropharyngealen Sekreten stellt die Hauptursache dar [63].

Die Pneumonien werden unter anderem in typische und atypische Pneumonien eingeteilt [63]. Die typischen Pneumonien zeigen einen plötzlichen Beginn mit Schüttelfrost, hohem Fieber, Luftnot, Tachykardie und produktivem Husten mit eitrigem Auswurf [22,63]. Erreger sind bei der typischen Pneumonie oft Pneumokokken [22,63].

Bei der atypischen Pneumonie hingegen zeigt sich oft ein grippeähnlicher langsamer Beginn mit Kopf- und Gliederschmerzen und nur leichtem Fieber [63]. Radiologisch besteht häufig ein großer Unterschied zwischen negativem Auskultationsbefund und deutlichen Veränderungen im Röntgen-Thorax [63]. Erreger der atypischen Pneumonie sind z.B. Mykoplasmen, Legionellen, Chlamydien und Viren [22,63].

Eine weitere Art der Einteilung richtet sich nach dem Infektionsort [63]. Dort wird zwischen einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und einer nosokomialen Pneumonie (HAP) unterschieden [37,63].

Das typische Erregerspektrum der CAP (community-acquired pneumonia) sind unter anderem *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* [4].

Die HAP (hospital-acquired pneumonia) tritt definitionsgemäß frühestens nach 48–72 h nach Hospitalisierung auf und wird v.a. (vor allem) von gramnegativen Erregern verursacht [22].

Aufgrund eines Missverhältnisses der bakteriellen Kolonisation und der Beseitigung der Bakterien durch den Organismus entsteht eine Pneumonie [63].

Die Diagnose Pneumonie setzt als Hauptkriterium ein neu aufgetretenes Infiltrat in der konventionellen Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen voraus [22].

ARDS steht für das acute respiratory distress syndrome was auch mit einem akuten Lungenversagen gleichgesetzt werden kann [22,63]. Dies ist die schwerwiegendste Form der akuten alveolären Schädigung [63]. ARDS ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern tritt in unterschiedlichen Formen auf und kann durch viele verschiedene Noxen ausgelöst werden [22]. Unter anderem gibt es direkte pulmonale Auslöser wie eine Pneumonie, Lungentransplantation, die Aspiration von Magensaft oder Süßwasser/Salzwasser, die Inhalation von toxischen Gasen und hyperbarem Sauerstoff sowie die Intoxikation mit Paraquat, Narkotika und Drogen [22]. Zum anderen gibt es auch indirekte Auslöser wie eine Sepsis, Schock, Polytrauma und Fettembolien, Massentransfusionen, Verbrauchskoagulopathie und eine akute Pankreatitis [22].

Es ist ein schweres Krankheitsbild, welches innerhalb von wenigen Stunden zur Beatmungspflichtigkeit führen kann [63]. Allerdings kann das ARDS auch während einer Beatmung entstehen [63].

Die pathophysiologische Reaktion des ARDS kann in drei Phasen aufgeteilt werden [22]. In der exsudativen Phase kommt es unter anderem zu einem proteinreichen interstitiellem Lungenödem [22]. In der zweiten Phase kommt es zum Untergang von Typ II Pneumozyten und damit zur verminderten Bildung des Surfactant-Faktors sowie zu einem alveolären Lungenödem [22]. Die proliferative und letzte Phase, geht mit einer irreversiblen Lungenfibrose einher [22].

Ca. 12–96 Stunden nach dem auslösenden Ereignis treten erste Symptome auf, die sich als zunehmende Dyspnoe, Tachypnoe und als Hypoxämie äußern [63]. Es kann bis zum Multiorganversagen kommen [63].

Auch klinisch kann das ARDS in drei Stadien aufgeteilt werden [22].

In Stadium I kommt es zu einer Hypoxämie und Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose [22]. Danach setzt eine zunehmende Atemnot ein und es kommt zu beginnenden Veränderungen im Röntgen-Thorax der Lunge [22]. Ab Stadium III werden eine respiratorische Globalinsuffizienz, eine respiratorische Azidose sowie eine zunehmende Röntgenveränderung wahrgenommen [22].

Als Komplikation eines ARDS können eine Pneumonie und eine Sepsis auftreten [63]. Zu beachten ist aber, dass beide sowohl Folge als auch Auslöser eines ARDS sein können [63]. Ein ARDS ist dann wahrscheinlich, wenn ein typischer Auslöser ausgemacht werden konnte, eine therapierefraktäre Hypoxämie besteht und wenn im Röntgen eine relevante beidseitige diffuse Lungenverschattung ohne Hinweis auf ein kardiales Lungenödem nachweisbar ist [22]. Die Letalität der Patienten ist abhängig von der Schweregradeinteilung der Patienten und in **Tabelle 1** aufgelistet [22].

Schweregrad	$P_aO_2/F_iO_2$ Quotient	Letalität
Mildes ARDS	201-300 mmHg bei PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O	25 %
Moderates ARDS	101-200 mmHg bei PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O	30 %
Schweres ARDS	$\leq$ 100 mmHg bei PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O	45 %

**Tabelle 1: Schweregradeinteilung ARDS mit Letalität [22]**

Tabelle nach Herold Innere Medizin 2018.

In der Tabelle sind die verschiedenen Schweregrad-Einteilungen, der Horovitz-Quotient und die Letalität aufgeführt. mmhg: Millimeter Quecksilbersäule,  $P_aO_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $F_iO_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP: positiver endexpiratorischer Druck, H<sub>2</sub>O: Wasser

## 2.3 Zytokine und Biomarker

Mit dem Begriff Zytokine, werden eine große Anzahl von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren zusammengefasst [32]. Diese können von den verschiedensten Zellen freigesetzt werden [32]. Überwiegend regulieren sie lokal wirkende Faktoren, sind aber auch in Entzündungsvorgängen, in die Immunantwort und auch in Abwehrprozesse mit eingeschaltet [32]. Vor allem Interleukine (IL) spielen bei Entzündungsprozessen eine große Rolle [32]. So werden zwischen proinflammatorischen, antiinflammatorischen, immunmodulatorischen und chemotaktischen Interleukinen unterschieden, die alle wesentlich in die Entzündungsreaktion mit eingreifen [32].

Durch einige Studien und Metaanalysen wurde ein sogenannter „Zyokin-Sturm“ bei COVID-19-Patienten festgestellt [1,5,21,23,44,48]. Dies bezeichnet eine unkontrollierte und dysfunktionale Immunantwort bei einer COVID-19-Erkrankung, ähnlich wie bei einer schweren Influenza [5]. Dabei werden vor allem Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alpha), IL-6, IL-12, IL-8 und Ferritin während des Krankheitsverlaufs massiv freigesetzt und verursachen dadurch möglicherweise das ARDS und ein systemisches Organversagen [5].

Ein Biomarker hingegen zeigt eine biologisch erzeugte Veränderung im Körper an, die mit einer Krankheit oder einem bestimmten Gesundheitszustand in Verbindung steht [14]. Somit kann ein Biomarker verwendet werden, um eine bestimmte Krankheit so früh wie möglich zu erkennen [14].

In unserer Studie wurden insgesamt 76 Zytokine und Biomarker auf ihren Zusammenhang zwischen den Studiengruppen Gesunde, Pneumonie-Patienten und COVID-19-Patienten hin untersucht. Die vollständige Auflistung der getesteten Zytokine und ihre Funktion sind im Anhang in **Tabelle 23** aufgeführt.

Im nachfolgenden Text werden die Begriffe Zytokine, Biomarker und Metabolite gleichgesetzt. Die Definition des Begriffs Metabolit, ist das Zwischenprodukt des Zellstoffwechsels [64].

## 2.4 Ziel der Arbeit

Zytokine und Biomarker sind wichtige Faktoren für den Verlauf einer Erkrankung [32]. Vor allem in Entzündungsprozessen sowie bei der Immunantwort spielen diese eine große Rolle[32]. Somit haben Zytokine und Biomarker auch einen enormen Einfluss auf den Verlauf einer Pneumonie oder auch einer COVID-19-Erkrankung.

Unsere Studie hatte auf Grundlage dieser Erkenntnisse mehrere Ziele ins Auge gefasst.

1. Gibt es einen Unterschied zwischen den Serumkonzentrationen der Zytokine und Biomarker bei Gesunden, COVID-19-Probanden und Pneumonie/ARDS-Patienten?
2. Besteht eine Korrelation zwischen dem TIS- und dem SAP-Intensivscore und den Zytokin- und Biomarker-Konzentrationen bei Pneumonie/ARDS und COVID-19-Patienten?
3. Lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Outcome der COVID-19-Patienten und der Serumkonzentration der Zytokine und Biomarker darstellen?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Zytokin- und Biomarker-Konzentrationen und der Erkrankungsschwere bei COVID-19?
5. Welche Zytokine und Biomarker sind sowohl bei kritisch COVID-19-Kranken als auch bei verstorbenen COVID-19-Patienten signifikant? Welche Marker zeigen dagegen nur bei verstorbenen Probanden einen Zusammenhang?

### **3. Material & Methodik**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In unsere Studie wurden nach schriftlicher Einwilligung, Männer und Frauen von Januar 2019 bis April 2020 eingeschlossen. Die Proben wurden an der Universitätsklinik des Saarlandes (UKS) gesammelt.

Vor allem Männer wurden in die Studie eingeschlossen, da bei Frauen starke Schwankungen im Metabolismus aufgrund des Zyklus bekannt sind [46].

Es wurde zwischen drei Gruppen unterschieden. Zum einen die OP-Patienten-Gruppe als Kontrollgruppe (n=26), die Intensivgruppe (n=23) und die Gruppe mit COVID-19-Patienten (n=35).

Dabei wurde in der Intensivgruppe, Patienten mit ARDS (n=5) und Pneumonien (n=18) eingeschlossen. Diese Gruppe wird im Anschluss als Pneumonie-Gruppe deklariert werden.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Genehmigungsnummer: 132/18). Die schriftliche Einwilligung erfolgte nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung durch die Probanden oder einen gesetzlichen Vertreter.

Die Probanden hatten als Voraussetzungen (1) eine ärztliche Diagnose einer Pneumonie, eines ARDS oder durch einen Test bestätigte COVID-Erkrankung (2) sowie die medizinische Versorgung mit einem zentralvenösen Zugang (ZVK) oder die Möglichkeit der venösen Blutentnahme.

In der OP-Gruppe gab es die Kriterien (1) einer extrapulmonalen Operation und (2) auch die Anlage eines zentralvenösen Zugangs (ZVK). Eine bereits bestehende Lungenkrankheit sollte nicht vorliegen. Außerdem sollten die Patienten der OP-Gruppe in den letzten 5 Jahren kein Nikotin konsumiert haben.

#### **3.2 Diagnose COVID-19**

Um die Diagnose einer COVID-19 Erkrankung zu stellen, wurde Untersuchungsmaterial aus den oberen oder tiefen Atemwegen entnommen [65].

Die oberen Atemwege werden durch einen Nasopharynx- und einen Oropharynx-Abstrich getestet [65]. Durch eine bronchoalveoläre Lavage, Sputum oder Trachealsekret wird von den tiefen Atemwegen Material gewonnen [65].

Die labordiagnostische Untersuchung des SARS-CoV-2-Virus erfolgte mittels eines PCR-Nachweissystems (Polymerase-Kettenreaktion) [65]. Dies basiert auf dem Nachweis einzigartiger Sequenzen des Corona-Virus [28]. Durch den Nukleinsäureamplifikationstest

(NAAT), wozu auch die reverse Transkriptionspolymerase (rRT-PCR) gehört, werden SARS-CoV-2 typische Sequenzen anvisiert, wie z.B. die Gene N, E, S und RdRP [66].

Unterschieden wird zwischen COVID-19 Verdacht in einer Region mit keinen Fällen und in einer Region mit schon bekannten Fällen [66].

Wenn keine Fälle in der Region vermerkt sind, so muss eines dieser Bedingungen zutreffen:

1. Ein positives NAAT-Ergebnis für mindestens zwei verschiedene Ziele im Virusgenom, von dem mindestens ein Ziel spezifisch für das COVID-19-Virus ist [66]. 2. Ein positives NAAT-Ergebnis für das Vorhandensein von dem Beta-Coronavirus und dem COVID-19 Virus, bei dem mindestens ein Teil oder das gesamte Genom nachgewiesen werden muss, solange das Sequenzziel größer ist oder sich von dem im NAAT-Assay untersuchten Amplikon unterscheidet [66].

Bei schon bekannten Corona-Fällen in der Region, kann ein einfacherer Test angewandt werden, bei dem z.B. der Nachweis eines einzelnen diskriminierenden Ziels durch das rRT-PCR ausreicht [66].

### 3.3 Diagnose Pneumonie

Laut Leitlinien wird die Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie durch eine Röntgenthoraxaufnahme gesichert [16]. Die Aufnahme dient zur Erfassung der Befundausdehnung, der Begleiterkrankungen und der Komplikationen [16].

Bei der nosokomialen Pneumonie wird die Diagnose wie in **Tabelle 2**, laut Leitlinien, durch ein Haupt- und zwei Nebenkriterien gesichert (Johnson Kriterien) [7].

Hauptkriterium	Neu aufgetretenes oder progredientes Infiltrat im konventionellen Röntgen
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fieber <math>\geq 38,3^{\circ}\text{C}</math></li><li>• Leukozytose <math>&gt;10.000/\text{nl}</math> oder Leukopenie <math>&lt;4.000/\text{nl}</math></li><li>• Purulentes Sekret</li></ul>

**Tabelle 2: nosokomiale Pneumonie Kriterien [7]**

Tabelle nach den S3-Leitlinien Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie-Update 2017

$^{\circ}\text{C}$ : Grad Celsius, nl: Nanoliter

### 3.4 Diagnose ARDS

Die Erkrankung ARDS wird durch die international gültige „Berlin Definition“ von 2012 definiert und in der nachfolgenden Tabelle dargestellt [45,67].

Definition ARDS (Berlin Definition) von 2012	
Zeitpunkt	Innerhalb einer Woche nach einem bekannten klinischen Ereignis oder bei neu aufgetretenen oder sich verschlechternden respiratorische Symptomen
Bildgebung (entweder Röntgen-Thorax oder CT-Thorax)	Bilaterale Verdichtungen oder Trübungen, die sich aber nicht allein durch Pleuraergüsse, dem Kollaps der Lunge oder Rundherden erklären lassen.
Ursache des Ödems	Lungenversagen ist nicht allein durch eine akute Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärbar (objektive Beurteilung zum Ausschluss des hydrostatischen Ödems notwendig (z.B. mit Echokardiographie), wenn keine ARDS Risikofaktoren vorhanden sind)
Oxygenierungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: <math>200 &lt; P_aO_2/F_iO_2 \leq 300</math> mmHg und <math>PEEP/CPAP \geq 5</math> cm <math>H_2O</math></li> <li>• Moderat: <math>100 &lt; P_aO_2/F_iO_2 \leq 200</math> mmHg und <math>PEEP \geq 5</math> cm <math>H_2O</math></li> <li>• Schwer: <math>P_aO_2/F_iO_2 \leq 100</math> mmHg und <math>PEEP \geq 5</math> cm <math>H_2O</math></li> </ul>

**Tabelle 3: Definition des ARDS [67]**

Tabelle nach den S3-Leitlinien Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz Stand 2017

CT: Computertomografie, z.B.: zum Beispiel, ARDS: acute respiratory distress syndrome, mmhg: Millimeter Quecksilbersäule,  $P_aO_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $F_iO_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP: positiver endexpiratorischer Druck, CPAP: continuous positive airway pressure,  $H_2O$ : Wasser

### 3.5 Patientendaten

Die Daten der Patienten wurden vollständig anonymisiert.

Von den Patienten wurden das Geburtsdatum, die für die Aufnahme relevante Diagnosen, andere Diagnosen, das Geschlecht, das Outcome sowie die Erkrankungsschwere bei Aufnahme in unsere Studie mit einbezogen. Außerdem wurde der TIS- und SAP-Score, welche auf der Intensivstation bestimmt wurden, bei den Patienten übernommen und in unsere Studie mit aufgenommen. Die Daten wurden aus dem Klinik internen SAP-System (Softwaresystem) entnommen. Die vollständigen Datenerfassungsbögen, die während der Studie zum Einsatz kamen, werden im Anhang aufgeführt.

SAPS bedeutet hierbei simplified acute physiology score und TISS therapeutiv intervention scoring system [11,12].

SAPS wurde entwickelt, um eine Einschätzung des physiologischen Zustands innerhalb einer klinischen Studie zu bekommen [68]. Bei der Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere, wird der SAPS mit dem TISS kombiniert [68]. Dabei werden diese Scores im 24 Stunden-Intervall

als Aufwandspunkte erhoben [68]. Erfasst werden dabei die schlechtesten Werte innerhalb der vergangenen 24h [11].

Die SAPS- und TISS-Werte unserer Studie wurden an dem Tag der Blutentnahme erhoben.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Berechnungen für die beiden Intensivmedizin-Scores SAPS und TISS laut dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation aufgeführt. Die **Tabellen 4, 5 und 6** sind zur Berechnung des SAP-Scores notwendig [11]. Dabei wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb der letzten 24 Stunden gewertet [11].

Die **Tabelle 7** stellt die Berechnung des TISS-Scores dar [11].

Variablen	Punkte						
	0	1	2	3	4	5	6
Herzfrequenz (1/min)	70-119		40-69		120-159		
Systolischer Blutdruck (mmHg)	100-199		≥ 200			70-99	
Körpertemperatur (°C)	<39			≥39			
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)							≥200
Ausfuhr Urin (L/d)	≥1,0				0,5-<1,0		
Harnstoff im Serum (g/L)	<0,6						
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,0-<20			≥20			
Kalium im Serum (mmol/L)	3,0-<5,0			≥5,0-<3,0			
Natrium im Serum (mmol/L)	125-<145	≥145				<125	
Bicarbonat im Serum (mmol/L)	≥20			15-<20			<15
Bilirubin im Serum (µmol/L)	<68,4				68,4-<102,6		

Punkte							
Variablen	7	8	9	10	11	12	13
Herzfrequenz (1/min)	≥160				<40		
Systolischer Blutdruck (mmHg)							<70
Körpertemperatur (°C)							
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)			100- <200		<100		
Ausfuhr Urin (L/d)					<0,5		
Harnstoff im Serum (g/L)							
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )							
Kalium im Serum (mmol/L)							
Natrium im Serum (mmol/L)							
Bicarbonat im Serum (mmol/L)							
Bilirubin im Serum (µmol/L)		≥102,6					

**Tabelle 4: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11]**

Tabelle nach „Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, °C: Grad Celsius, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion, L: Liter, d: Tag, g: gramm, mm<sup>3</sup>: Kubikmillimeter, mmol: Milimol, µmol: Mikromol

Punkte						
Variablen	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Neoplasie mit Metastase	Hämatologische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus **	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch			
*	Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen					
**	Geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant. Nicht-geplant: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant. Medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert.					
CAVE: Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.						

**Tabelle 5: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11]**

Tabelle nach „Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome, HIV: Humane Immundefizienz-Virus

Punkte									
Variablen	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	< 40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80	

**Tabelle 6: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11]**

Tabelle nach „Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Leistung	Punkte pro Tag
Apparative Beatmung	5
Infusion multipler Katecholamine (>1)	4
Flüssigkeitseratz in hoher Menge (>5L/24h)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksvorhof-Katheter/ Pulmonalis-Katheter	8
Hämofiltration/ Dialyse	3
Intrakranielle Druckmessung	4
Behandlung einer metabolischen Azidose/ Alkalose	4
Spezielle Intervention auf der ITS (z.B. Tracheotomie, Kardioversion)	5
Aktionen außerhalb der Station (Diagnostik/Operation)	5

**Tabelle 7: Tabelle zur Berechnung des TISS-28 [11]**

Tabelle nach „Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Nur die 10 aufwändigsten Merkmale werden im TISS-28 erfasst.

L: Liter, h: Stunden, ITS: Intensivtherapiestation

### 3.6 Datenerhebung

Zum Sammeln der einzelnen Proben eines Probanden wurde am zentralvenösen Katheter (ZVK) oder durch eine venöse Entnahme Blut abgenommen.

Insgesamt wurden ca. 19 ml abgenommen. Jeweils 1 EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) Röhren mit 6 ml, 1 Serum Röhren mit 10 ml und 1 RNA-PAXgene® mit 2,5 ml.

Der ZVK wird meistens in der Vena jugularis interna angelegt [49].

Bei der Blutentnahme am zentralvenösen Katheter wurde zuerst der Schenkel des ZVK's, der zu benutzen war, durch eine Klemme verschlossen und danach wurde die Verschlusskappe entfernt. Nach Ansetzen einer NaCl-Spritze (Natriumchlorid) mit ungefähr 10 ml Inhalt wurde die Klemme wieder gelöst und zuerst durchgespült, danach wurden ca. 5 ml Blut aspiriert, um eine Probenverfälschung vorzubeugen [34]. Der Schenkel wurde wieder abgeklemmt und der Adapter für die Blut-Röhren aufgesetzt [34]. Dann wurde die Klemme wieder gelöst und die Blut-Röhren wurden aufgesetzt [34]. Durch den Unterdruck in den drei Röhren wurden diese befüllt. Danach wurde der Schenkel wieder abgeklemmt und statt dem Adapter eine weitere NaCl-Spritze mit ca. 10 ml aufgesetzt, um den Schenkel noch einmal durchzuspülen [34]. Anschließend wurde dieser wieder abgeklemmt und ein neuer steriler Verschluss aufgesetzt [34]. Zu beachten war, dass vor und nach jeder Benutzung eines Schenkels dieser desinfiziert werden musste [27].

Bei der Blutentnahme durch Venenpunktion wurde eine oberflächliche Vene v.a. an den Extremitäten gesucht [10,35]. Danach wurde der Punktionsort desinfiziert und die Extremität gestaut [10,35]. Zu beachten war die Einwirkzeit des Desinfektionsmittels. Dann wurde die Vene in einem 30° Winkel punktiert und das Blut abgenommen [10,35]. Vor dem Entfernen der Nadel wurde der Stauschlauch gelöst und erst dann konnte die Nadel gezogen werden. Danach wurde der Punktionsort mit einem Tupfer komprimiert [10,35].

RNA-PAXgene® wurde direkt nach Abnahme bei – 80 °C eingefroren.

Anschließend zentrifugierten wir die Proben der EDTA- und der Serum-Röhren in der Zentrifuge der Firma Beckmann Coulter Typ Allegra X-30R Centrifuge.

Die EDTA-Proben wurden bei 2500xg für 20 Minuten bei 20 °C zentrifugiert. Bei den Serum-Röhren musste man vor dem Zentrifugieren die Probengerinnung für 30 Minuten abwarten und konnte dann die Proben bei 1300xg für 10 Minuten bei 20 °C zentrifugieren.

EDTA und Serum wurden direkt nach der Zentrifugation abpipettiert. Bei den EDTA-Proben wurden der Überstand und das Serum bei – 80 °C eingefroren und zwischengelagert. Von den Serum-Proben wurde nur der Überstand eingefroren.

Der anschließende Probentransport zur Biomaterialbank fand auf Trockeneis statt.

### **3.7 Bestimmung der Blutkonzentrationen der Marker**

Die Auswertung der Proben erfolgte durch das Multiplex Zytokin-Array der Firma Myriad in den USA. Ein Multiplex ist ein Assay, bei dem gleichzeitig mehrere Biomarker bei einem Durchlauf quantifiziert werden [69].

Bis zur Durchführung des Tests wurden alle Proben bei weniger als  $-70\text{ °C}$  gelagert [70].

Die Durchführung richtete sich nach dem vorgeschriebenen Protokoll und den einzelnen Zytokinen [70]. Dabei wurde ein Teil (Aliquot) jeder Probe zu einzelnen Multiplexen des ausgewählten MAPs (Multi-Analyte-Profiles) hinzugefügt sowie zu einem Blocker [70].

Für die verschiedenen Zytokine wurden unterschiedliche Assays verwendet [70].

Der Human Inflammation MAP<sup>®</sup>v 1.1 wurde für die entzündliche Biomarker benutzt und wurde somit für die Auswertung von den meisten Zytokine unserer Studie angewandt [71].

Außerdem wurden noch spezielle CustomMAP`s<sup>®</sup> Erstellt, um einzelne Biomarker, die sonst auf mehreren Multiplexen verteilt gewesen wären, zu testen [69]. Dazu gehörten die Zytokine AXL Receptor Tyrosine Kinase (AXL), Alpha-Fetoprotein (AFP), Chemokine CC-4 (HCC-4), FASLG Receptor (FAS), Hepatocyte Growth Factor (HGF), TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand Receptor 3 (TRAIL-R3), Cancer Antigen 125 (CA-125), Human Chorionic Gonadotropin beta (hCG), Cancer Antigen 19-9 (CA-19-9), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Neuron-Specific Enolase (NSE), Matrix Metalloproteinase-9 total (MMP-9 total), Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), Matrix Metalloproteinase-7 (MMP-7), Platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1), Angiopoietin-1 (ANG-1), Interleukin-18-binding protein (IL-18bp), Carbonic anhydrase 9 (CA-9), Decorin und Pulmonary surfactant-associated protein D (SP-D).

### **3.8 Statische Methoden**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS Version 26 (IBM 2019) durchgeführt. Alle Biomarker wurden jeweils auf ihre Signifikanz hin untersucht. Bei allen Tests galt ein Signifikanzwert von  $p < 0,05$ .

Die Tabellen und selbst gestalteten Abbildungen wurden mit Hilfe von den Programmen SPSS, Excel und Word erstellt.

Der Vergleich zwischen den drei Gruppen (Gesund, Pneumonie/ARDS und COVID) wurde mittels des Kruskal-Wallis-Test ermittelt. Zu beachten ist, dass der „korrigierte Signifikanzwert“ verwendet wurde. Dabei wird der p-Wert für Bindungen korrigiert, d.h. wenn der gleiche Wert in mehreren Stichproben enthalten ist liegt eine Bindung vor [72]. Der korrigierte Signifikanzwert ist meistens genauer als der nicht korrigierte [72].

Um die Verteilung der Zytokine darzustellen, wurden Boxplots verwendet. Dabei stellt die Box selbst das 1. und das 3. Quartil dar [47]. Das 1. Quartil entspricht dem Wert, unter dem 25% der Werte liegen, und das 3. Quartil den Wert unter dem 75% aller Werte liegen. Der Querstrich in dem Boxplot selbst, stellt den Median dar [47]. Die Kreise stellen in den Grafiken Ausreißer dar, die mindestens in anderthalbfacher Boxlänge von dieser entfernt sind [47]. Die extremen Ausreißer dagegen, werden durch die Sterne (\*) markiert. Dies sind Ausreißer, die bis zu dreifacher Boxlänge von den 1. und 3. Quartilen entfernt sind [47].

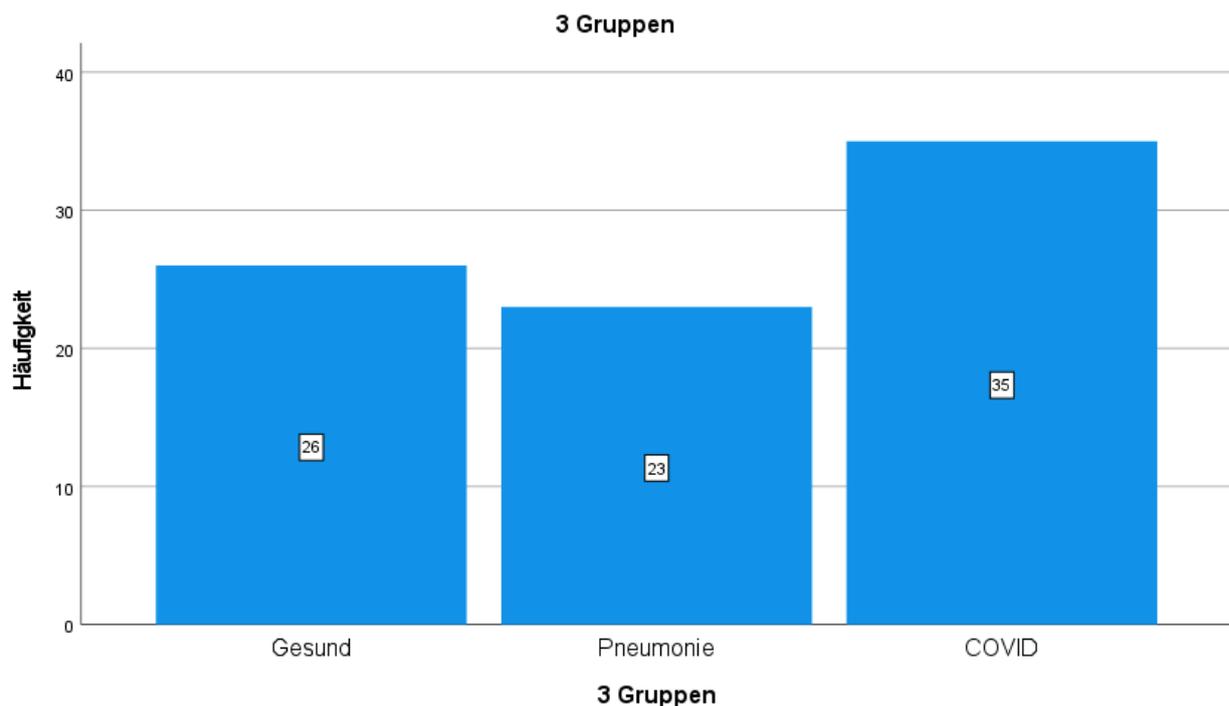
Die Korrelation zwischen den Intensivmedizinscores SAPS/TISS und den Zytokinen und Biomarkern wurde durch den Spearman oder Pearson-Test dargestellt. Zuerst musste die Datei in die drei verschiedenen Diagnosegruppen (Gesund, Pneumonie/ARDS, COVID) gespalten werden. Durch den Shapiro-Wilk-Test wurden die Daten auf Normalverteilung hin untersucht. Zu beachten war die Einstellung „Paarweiser Fallausschluss“, um fehlende Werte nicht mit einzuschließen und somit das Ergebnis zu verfälschen. Bei verbundenen Stichproben (Normalverteilung) wurde der Pearson-Test angewandt und bei unverbundenen Stichproben wurde der Spearman-Test herangezogen, um eine positive oder negative Korrelation zwischen den Scores und den Biomarkern nachzuweisen.

Das Outcome und die Erkrankungsschwere bei COVID-19 Patienten wurden anders analysiert. Zuerst wurde die Datei wieder in die drei Diagnosegruppen (Gesund, Pneumonie/ARDS, COVID) gesplittet und danach auf Normalverteilung mittels dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Zu beachten war auch hier wieder der „Paarweise Fallausschluss“. Bei bestehender Normalverteilung wurde der t-Test angewandt. Im Vergleich dazu wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um diese Zytokine grafisch darzustellen, wurden gruppierte Fehlerbalken verwendet. Die Kreise der gruppierten Fehlerbalken, stellen die Stichprobenmittelwerte dar [73]. Die senkrechten Striche, die jeweils oben und unten durch einen Querbalken begrenzt werden, stellen die 95%-Konfidenzintervalle für den Mittelwert dar [73]. Dies bedeutet, dass der Mittelwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % in dem Bereich zwischen den Querbalken liegt [73].

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 84 Patienten eingeschlossen. Davon zählten insgesamt 26 Probanden zu der Gruppe „Gesund“ was 30,9 % entspricht. 23 Patienten (27,3 %) gehörten zu der Gruppe „Pneumonie“ und die restlichen 35 eingeschlossenen Probanden (41,6 %) wurden zu der Gruppe „COVID“ gezählt. Diese Aufführung wird in **Abbildung 6** verdeutlicht.



**Abbildung 6: Balkendiagramm der Häufigkeiten der drei verschiedenen Gruppen**

In dieser Abbildung sind die drei verschiedenen Probandengruppen dargestellt. Der erste Balken stellt die Gruppe der Gesunden dar, mit 26 Patienten. Der zweite Balken stellt die Gruppe Pneumonie dar mit 23 Probanden und der letzte Balken steht für die Gruppe der COVID-Patienten mit 35 Probanden.

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (89,3 %) war männlich. Die Verteilung lag bei 75 männlichen Patienten und 9 weiblichen, wobei alle weiblichen Patienten zu der Gruppe der COVID-19-Probanden gehörten.

Die Altersverteilung in der gesamten Studie lag zwischen 13 und 93 Jahren, wobei sich das durchschnittliche Alter bei  $63,07 \pm 15,62$  Jahren befand. Laut Shapiro-Wilk-Test ( $p > 0,05$ ) war die Altersverteilung der Probanden normalverteilt.

Das Überleben der Patienten wurde außerdem dokumentiert. Dies wird im Anschluss in **Tabelle 8** dargestellt. Dabei wurde festgestellt, dass bei den „Gesunden“-Probanden niemand verstarb, bei den „Pneumonie“-Patienten 3 von 23 Patienten verstarben und bei den „COVID“-Patienten 11 von 35 Patienten im Laufe der Erkrankung verstarben.

Verstorbene Patienten						
3 Gruppen			Häufigkeit	Prozent [%]	Gültige Prozente [%]	Kumulierte Prozente [%]
Gesund	Gültig	Nein	26	100,0	100,0	100,0
Pneumonie	Gültig	Ja	3	13,0	13,0	13,0
		Nein	20	87,0	87,0	100,0
		Gesamt	23	100,0	100,0	
COVID	Gültig	Ja	11	31,4	31,4	31,4
		Nein	24	68,6	68,6	100,0
		Gesamt	35	100,0	100,0	

**Tabelle 8: Verstorbene Patienten**

In der Tabelle konnten die einzelnen Patientengruppen und ihr Outcome aufgesplittet werden. Dabei wurde dargestellt, dass in der Gruppe der Gesunden niemand verstarb, in der Gruppe der Pneumonie-Patienten 3 verstarben und in der Gruppe der COVID-19-Patienten insgesamt 11 von 35 Patienten verstarben.

## 4.2 Getestete Zytokine und Biomarker

Insgesamt wurde das jeweilige Blut auf 76 unterschiedlichen Zytokinen und Biomarkern getestet. In **Tabelle 23** im Anhang, findet sich eine Aufzählung aller Zytokine, welche aufgespalten in die drei unterschiedlichen Gruppen (Gesund-, Pneumonie- und COVID-19-Patienten), aufgeführt sind. Die Tabelle gibt den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median und den Bereich, in dem das Zytokin schwankt, an.

## 4.3 Vergleich der Gruppen

Der Vergleich der drei Gruppen wurde angestrebt, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosen in Bezug auf die Zytokine und Biomarker darzustellen.

Um diese Unterschiede darstellen zu können, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Der Signifikanzwert lag hier bei  $p < 0,05$ . Zu erwähnen ist, dass hier der korrigierte Signifikanzwert verwendet wurde. In den anschließenden Tabellen, sind nur die Zytokine aufgeführt, die einen signifikanten Unterschied zeigten. Nachfolgend sind die Mediane der Gesunden, der Pneumonie- und der COVID-19 Probanden, sowie die Effektstärke aufgeführt.

Die Effektstärke wird bestimmt um die Bedeutsamkeit eines Ergebnisses zu beurteilen [74].

Die Effektstärke ist definiert als  $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ . Dabei entspricht  $z$  der Standardteststatistik, die beim Kruskal-Wallis-Test bestimmt wird und  $n$  der Stichprobengröße dieses Tests [74].

Zur Beurteilung der Effektstärke gibt es die Einteilung nach Cohen (1992) [74]:

$r$  ab 0,10 entspricht einem schwachen Effekt

$r$  ab 0,3 entspricht einem mittleren Effekt

$r$  größer als 0,5 entspricht einem starken Effekt

In der **Tabelle 9** sind die Zytokine aufgeführt, die einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Gesunden und COVID-19-Patienten zeigten.

Zytokin	Signifikanzwert	Median Gesund	Median COVID-19	Effektstärke
Gesamteiweiß in g/L	0,015	51,00	59,00	0,35
AAT in mg/mL	0,000	1,80	2,90	0,54
B2M in ug/L	0,016	2,60	7,60	0,35
CRP in ug/L	0,000	11,50	172,00	0,53
EN-RAGE in ng/mL	0,000	175,50	707,00	0,55
Fibrinogen in mg/mL	0,000	0,01	0,03	0,69
Haptoglobin in mg/mL	0,038	1,35	3,80	0,31
IgM in mg/mL	0,002	2,15	3,00	0,43
IL-1 alpha in ng/mL	0,000	0,00115	0,00150	0,99
IL-1 ra in pg/mL	0,000	169,50	413,00	0,51
IL-6 in pg/mL	0,035	2,85	16,00	0,32
IL-18 in pg/mL	0,001	245,50	524,00	0,45
PAI-1 in ng/mL	0,004	185,00	231,50	0,40
SAP in ug/mL	0,004	15,00	20,00	0,41
VEGF in pg/mL	0,022	237,00	423,00	0,34
CEA in ng/mL	0,044	0,82	1,50	0,31
HCC-4 in ng/mL	0,046	4,15	2,40	0,31
IL-18bp in ng/mL	0,004	11,50	19,00	0,40
NSE in ng/mL	0,000	0,56	1,70	0,80
PECAM1 in ng/mL	0,010	53,00	67,00	0,37
SP-D in ng/mL	0,022	11,00	25,00	0,34

**Tabelle 9: Signifikanzwerte und Median Gesund-COVID**

In der aufgeführten Tabelle werden die Zytokine, bei denen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, der Median aus den Gruppen Gesund und COVID, sowie die Effektstärke dargestellt.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Miligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

Unterschiede zwischen den gesunden Patienten und den COVID-19-Patienten konnten bei 21 Zytokinen festgestellt werden.

Bei den gesamten aufgeführten Zytokinen, ausgenommen von HCC-4, ist der Median bei COVID-Patienten signifikant höher als bei den Gesunden.

Ein starker Effekt, ist vor allem bei Alpha-1-Antitrypsin (AAT), C-Reactive Protein (CRP), Fibrinogen, IL-1 alpha, Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra) und Neuron-Specific Enolase (NSE) zu verzeichnen.

In der **Tabelle 10** sind die Zytokine mit signifikantem Unterschied zwischen den beiden Gruppen Gesund und Pneumonie-Patienten aufgeführt.

Zytokine	Signifikanzwert	Median Gesund	Median Pneumonie	Effektstärke
Albumin in g/L	0,044	33,00	28,00	0,34
AAT mg/mL	0,000	1,80	3,20	0,65
B2M in ug/mL	0,000	2,60	7,60	0,78
BDNF in ng/mL	0,000	12,50	5,10	0,65
CRP in ug/mL	0,000	11,50	210,00	0,70
EN-RAGE in ng/mL	0,000	175,50	753,00	0,64
Fibrinogen mg/mL	0,000	0,01	0,03	0,64
Haptoglobin in mg/mL	0,005	1,35	3,80	0,45
IgM in mg/mL	0,012	2,15	3,00	0,41
ICAM1 in ng/mL	0,000	79,50	187,00	0,66
IL-1 ra in pg/mL	0,010	169,50	397,00	0,42
IL-6 in pg/mL	0,018	2,85	25,00	0,39
IL-8 in pg/mL	0,002	23,00	57,00	0,48
IL-18 in pg/mL	0,001	245,50	681,00	0,50
MIP-1 alpha in pg/mL	0,000	18,00	59,00	0,57
MMP-3 in ng/mL	0,000	5,65	13,00	0,56
Myoglobin in ng/mL	0,013	77,00	205,00	0,40
PARC in ng/mL	0,010	156,00	276,00	0,41

Zytokine	Signifikanzwert	Median Gesund	Median Pneumonie	Effektstärke
SAP in ug/mL	0,001	15,00	20,00	0,50
SCF in pg/mL	0,000	413,00	925,00	0,72
TIMP1 in ng/mL	0,001	214,50	472,00	0,53
TNFR2 in ng/mL	0,000	13,50	49,00	0,68
VCAM1 in ng/mL	0,001	927,50	1510,00	0,52
vWF in ug/mL	0,000	345,00	529,00	0,54
AXL in ng/mL	0,032	7,25	10,00	0,36
CA-125 in U/mL	0,000	3,05	15,00	0,53
CEA in ng/mL	0,003	0,82	2,20	0,47
HCC-4 in ng/mL	0,036	4,15	7,20	0,35
Decorin in ng/mL	0,007	1,95	2,90	0,43
FAS in ng/mL	0,000	23,00	70,00	0,55
HGF in ng/mL	0,000	9,35	23,00	0,68
IL-18bp in ng/mL	0,000	11,50	22,00	0,60
MMP-7 in ng/mL	0,001	4,50	11,00	0,50
NSE in ng/mL	0,019	0,56	0,92	0,39
PECAM1 in ng/mL	0,000	53,00	80,00	0,63
SP-D in ng/mL	0,000	11,00	53,00	0,68
TRAIL-R3 in ng/mL	0,001	6,65	14,00	0,53

**Tabelle 10: Signifikanzwerte und Median Gesund-Pneumonie**

In der Tabelle werden die relevanten Zytokine dargestellt. Hierbei werden die Signifikanzwerte, der Median der gesunden Probanden und der Median der Pneumonie-Patienten aufgeführt, sowie die Effektstärke.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Miligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

In der oben aufgeführten **Tabelle 10** sind die relevanten 37 Zytokine, bei dem Vergleich zwischen Gesunden- und Pneumonie-Probanden aufgeführt.

In den meisten Fällen stiegen die Zytokine und Biomarker im Median bei den Pneumonie-Patienten an. Ausnahmen sind hierbei 3 Zytokine: Albumin war bei den Pneumonie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden erniedrigt und sank von 33,00 g/L auf 28,00 g/L, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) von 12,50 ng/mL auf 5,10 ng/mL und Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) von 13,50 ng/mL auf 49,00 ng/mL.

Ein starker Effekt wurde bei AAT, B2M, BDNF, CRP, EN-RAGE, Fibrinogen, Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha (MIP-1 alpha), Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3), Stem Cell Factor (SCF), Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1), TNFR2, VCAM1, von Willebrand Faktor (vWF), CA-125, FAS, HGF, IL-18bp, PECAM1, SP-D und TRAIL-R3 festgestellt.

**Tabelle 11** führt den Vergleich zwischen den COVID-19-Patienten und den Pneumonie-Patienten auf.

Zytokine	Signifikanzwert	Median Pneumonie	Median COVID-19	Effektstärke
Gesamteiweiß in g/L	0,036	50,00	59,00	0,32
Lp(a) in ug/mL	0,041	199,00	76,00	0,32
B2M in ug/mL	0,004	7,60	4,30	0,41
BDNF in ng/mL	0,004	5,10	8,90	0,42
ICAM1 in ng/mL	0,020	187,00	108,00	0,35
IL-1 alpha in ng/mL	0,000	0,00115	0,00150	0,98
MIP-1 alpha in pg/mL	0,000	59,00	18,00	0,51
MMP-3 in ng/mL	0,005	13,00	6,40	0,41
Myoglobin in ng/mL	0,005	205,00	70,00	0,41
SCF in pg/mL	0,001	925,00	510,00	0,46
TNFR2 in ng/mL	0,001	49,00	24,00	0,45
vWF in ug/mL	0,031	529,00	449,00	0,33
AXL in ng/mL	0,002	10,00	6,00	0,45
CA-125 in U/mL	0,000	15,00	3,05	0,53
HCC-4 in ng/mL	0,000	7,20	2,40	0,65
FAS in ng/mL	0,000	70,00	21,00	0,62
HGF in ng/mL	0,013	23,00	13,00	0,37
NSE in ng/mL	0,005	0,92	1,70	0,41

Zytokine	Signifikanzwert	Median Pneumonie	Median COVID-19	Effektstärke
SP-D in ng/mL	0,0035	53,00	25,00	0,33
TRAIL-R3 in ng/mL	0,017	14,00	7,50	0,36

**Tabelle 11: Signifikanzwerte und Mediane COVID-Pneumonie**

Die aufgeführte Tabelle enthält relevanten Zytokine. Diese unterscheiden sich in der Gruppe COVID-Patienten und Pneumonie-Patienten. Aufgeführt sind zu diesen Metaboliten der Signifikanzwert, der Median bei den COVID- und Pneumonie-Probanden, sowie die Effektstärke.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Milligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

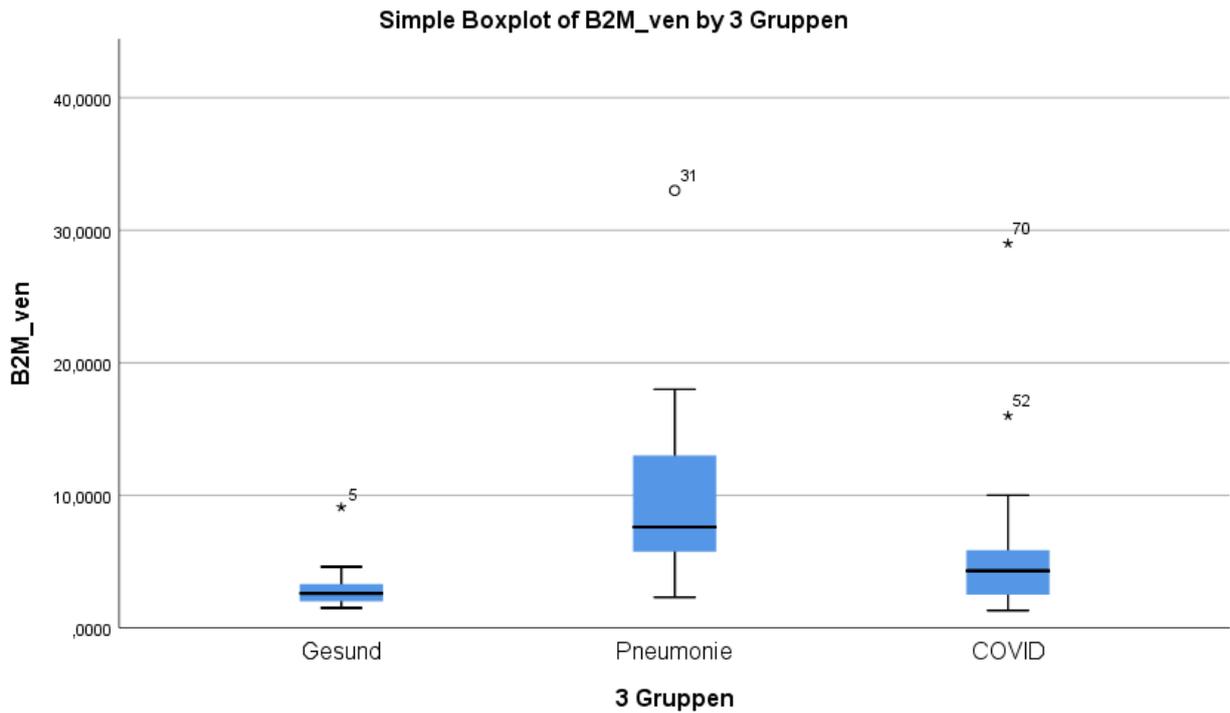
Die oben aufgeführte Tabelle, enthält die relevanten Zytokine für den Vergleich zwischen den COVID-19- und den Pneumonie-Patienten. Insgesamt konnten bei 20 Metaboliten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bei den meisten dieser relevanten Zytokine und Biomarker, ist der Wert der COVID-19-Patienten signifikant niedriger als bei den Pneumonie-Patienten.

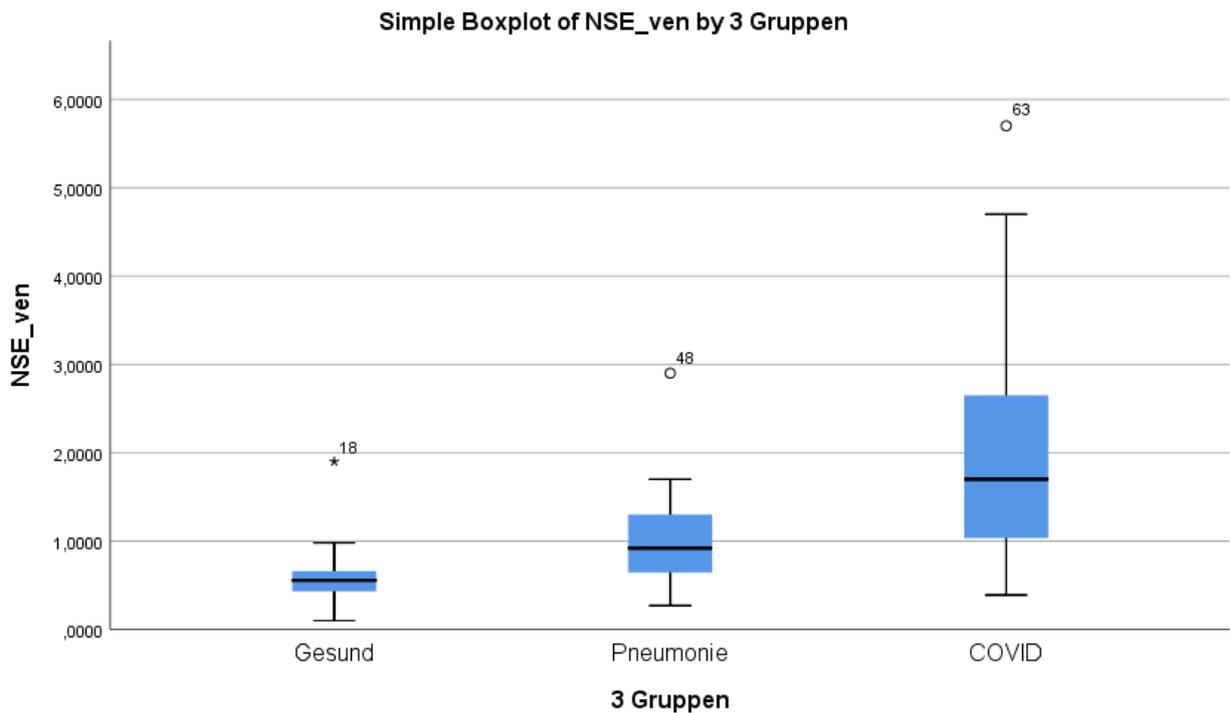
Bei 4 Zytokinen dagegen, ist der Median der COVID-19-Patienten im Vergleich zu den Pneumonie-Patienten erhöht. Dazu gehören: Gesamteiweiß von 50,00 g/L auf 59,00 g/L, BDNF von 5,10 ng/mL auf 8,90 ng/mL, IL-1 alpha von 0,00115 ng/mL auf 0,00150 ng/mL und NSE von 0,92 ng/mL auf 1,70 ng/mL erhöht.

Ein starker Effekt konnte bei IL-1 alpha, MIP-1 alpha, CA-125, HCC-4 und FAS festgestellt werden.

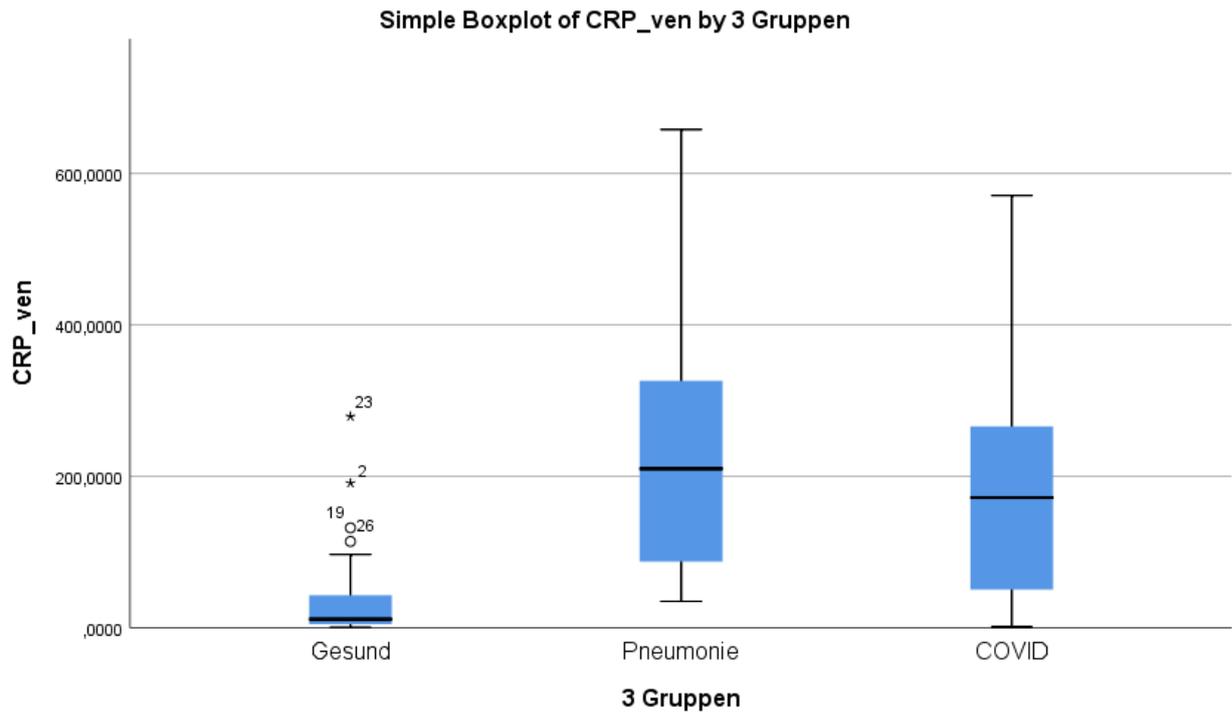
In den nachfolgenden **Abbildungen 7, 8, 9 und 10**, werden beispielhaft die Zytokine und Biomarker mit einer Effektstärke  $\geq 0,70$  in mindestens einem Vergleich, außer IL-1 alpha, durch Boxplots grafisch dargestellt. Dies entspricht den Markern B2M, NSE, CRP und SCF und dient der Visualisierung der Unterschiede innerhalb der drei Gruppen. IL-1 alpha kann aufgrund der Verteilung der Werte grafisch nicht übersichtlich dargestellt werden.



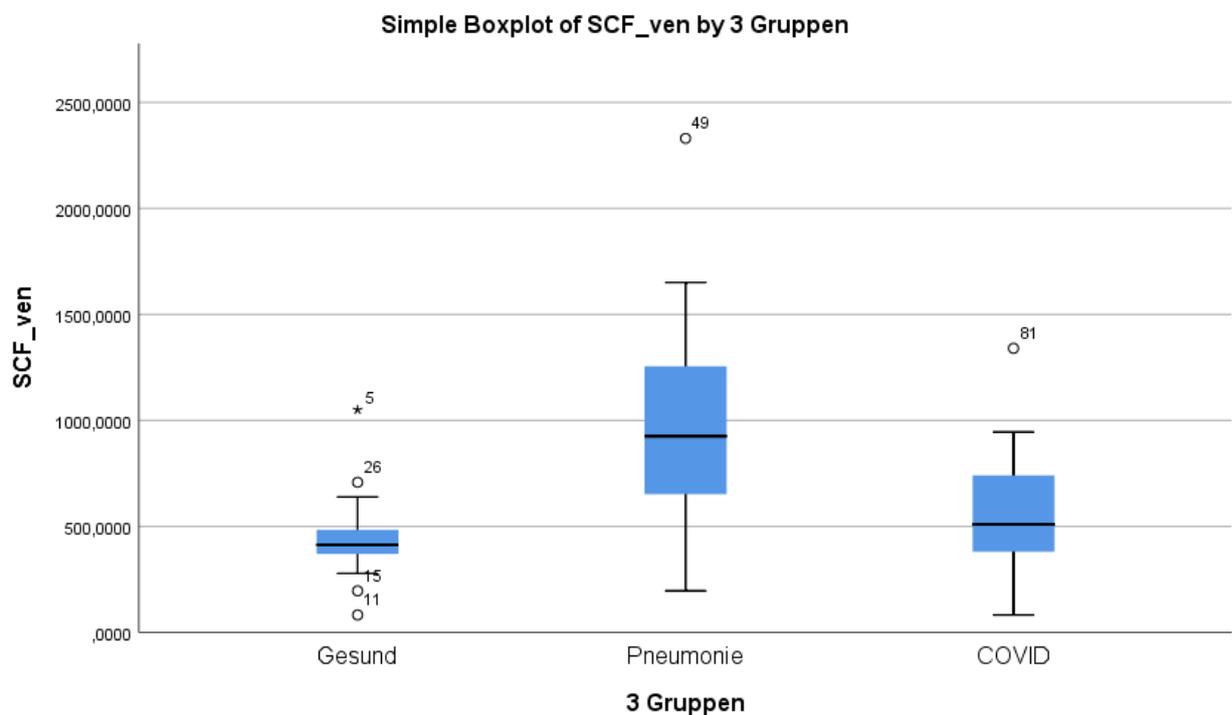
**Abbildung 7: Boxplot von B2M zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID**  
 Aufführung des Vergleichs der drei Gruppen durch Boxplots und Darstellung der Mediane, der Quartile und der Ausreißer.



**Abbildung 8: Boxplot von NSE zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID**  
 Aufführung des Vergleichs der drei Gruppen durch Boxplots und Darstellung der Mediane, der Quartile und der Ausreißer.



**Abbildung 9: Boxplot von CRP zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID**  
 Aufführung des Vergleichs der drei Gruppen durch Boxplots und Darstellung der Mediane, der Quartile und der Ausreißer.



**Abbildung 10: Boxplot von SCF zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID**  
 Aufführung des Vergleichs der drei Gruppen durch Boxplots und Darstellung der Mediane, der Quartile und der Ausreißer.

#### 4.4 Korrelation der Zytokine mit dem SAPS und TISS

SAPS und TISS sind Scores, die in der Intensivmedizin ihre Anwendung finden.

Je höher die jeweiligen Werte der Scores sind, umso aufwändiger ist der Pflegebedarf und umso schwerer ist der klinische Verlauf.

Es wurde nach einem positiven oder negativen Zusammenhang der Zytokine mit den beiden Scores gesucht.

Der SAP- und TIS-Score, konnten nur bei den Patienten bestimmt werden, die zu dem Zeitpunkt der Blutabnahme auf der Intensivstation lagen. Somit konnten diese Scores, bei allen Pneumonie-Patienten (n=23) und bei 12 von 35 COVID-19 Patienten (34,3%) bestimmt werden. Damit die Daten übersichtlicher erscheinen, wurden diese deshalb in zwei Tabellen aufgespalten. Zum einen eine Tabelle mit den Pneumonie-Patienten, zum anderen eine zweite Tabelle mit den COVID-19-Probanden.

Bei einer Normalverteilung wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient angewandt, bei fehlender Normalverteilung der Spearman-Korrelationskoeffizient. Der Signifikanzwert lag auch hier bei  $p < 0,05$ .

Aufgeführt sind auch hier wieder nur die relevanten Zytokine.

Die Mittelwerte der jeweiligen Scores, aufgeteilt in die unterschiedlichen Gruppen, sind zur Übersicht in der nachfolgenden **Tabelle 12** aufgeführt.

			Mittelwert	Maximum	Minimum
SAPS	3 Gruppen	Gesund	N=.	N=.	N=.
		Pneumonie	N=40,17	N=58,00	N=23,00
		COVID	N=40,33	N=56,00	N=22,00
TISS	3 Gruppen	Gesund	N=.	N=.	N=.
		Pneumonie	N=11,74	N=30,00	N=5,00
		COVID	N=16,50	N=32,00	N=5,00

**Tabelle 12: Mittelwerte der SAP- und TIS-Scores**

In der Tabelle werden die Mittelwerte der beiden Scores, aufgeteilt in die drei Gruppen übersichtlich dargestellt.

In **Tabelle 13** wird die Korrelation der Scores mit den relevanten Zytokinen in der Gruppe der Pneumonie-Patienten dargestellt.

Zytokine	Scores	Korrelation	Signifikanzwert
Albumin	TISS	-0,550	0,007
Adiponectin	TISS	-0,443	0,034
Lp(a)	TISS	-0,466	0,025
EN-RAGE	TISS	0,517	0,011
IL-6	TISS	0,454	0,030
Myoglobin	TISS	0,430	0,041
TIMP-1	TISS	0,427	0,042
AFP	TISS	0,471	0,023
HGF	TISS	0,517	0,011
MMP-7	TISS	0,658	0,001
C3	SAPS	-0,460	0,027
CA-9	SAPS	-0,472	0,029
ICAM1	SAPS	0,584	0,003
IL-6	SAPS	0,522	0,011
IL-8	SAPS	0,545	0,007
IL-17	SAPS	0,458	0,028
IL-18	SAPS	0,529	0,008
MIP-1 alpha	SAPS	0,422	0,045
MCP-1	SAPS	0,523	0,010
CEA	SAPS	0,685	0,000
VCAM-1	SAPS	0,457	0,028

**Tabelle 13: Korrelation Intensiv-Scores SAPS und TISS bei Pneumonie-Patienten**

Die einzelnen relevanten Zytokine sind in ihrer Korrelation mit den Scores TISS und SAPS und den Signifikanzwerten dargestellt.

In der **Tabelle 14** sind nun die relevanten Zytokine für die COVID-19 Patienten in Zusammenhang mit dem SAPS und TISS aufgeführt.

Zytokine	Scores	Korrelation	Signifikanzwert
FRTN	TISS	-0,649	0,022
B2M	SAPS	-0,745	0,005
C3	SAPS	-0,875	0,000
MMP-9	SAPS	-0,745	0,005
MMP-9 total	SAPS	-0,740	0,006
ANG-1	SAPS	-0,622	0,031
MMP-1	SAPS	-0,716	0,009
CA-125	SAPS	0,608	0,036
HCC-4	SAPS	0,658	0,020
FAS	SAPS	0,593	0,042
MMP-7	SAPS	0,687	0,014

**Tabelle 14: Korrelation Intensiv-Scores SAPS und TISS bei COVID-19 Patienten**

Die einzelnen relevanten Zytokine sind mit ihrer Korrelation, mit den jeweiligen zutreffenden Scores und ihrem Signifikanzwert dargestellt.

In beiden Tabellen wird der negative oder positive Zusammenhang der beiden Scores zu den jeweiligen relevanten Zytokinen dargestellt. Ein negativer Zusammenhang und somit eine negative Korrelation bedeutet, dass je höher der Score ist umso niedriger ist das Zytokin und andersrum. Ein positiver Zusammenhang steht dafür, dass je höher der Score ist desto höher ist auch das Zytokin und andersherum.

Auffallend ist, dass es mehr relevante Zytokine in der Gruppe der Pneumonie-Probanden gibt. In dieser Gruppe sind beide Scores beinahe gleich stark vertreten (TISS=10, SAPS=11).

Eine negative Korrelation in der TISS Gruppe der Pneumonie-Probanden wurde bei Albumin, Adiponectin und Apolipoprotein(a) (Lp(a)) nachgewiesen. Eine positive Korrelation hingegen für EN-RAGE, IL-6, Myoglobin, TIMP, AFP, HGF und MMP-7.

In Zusammenhang mit dem SAP-Score, ergibt sich eine negative Korrelation nur bei Complement C3 (C3) und CA-9. Eine positive bei ICAM1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MIP-1 alpha, Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1), CEA und Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1).

Bei der Gruppe der COVID-Patienten konnte nur ein Zusammenhang zwischen TISS und Ferritin (FRTN) festgestellt werden. FRTN zeigte eine negative Korrelation mit dem TIS-Score.

In der Gruppe des SAPS, konnten summa summarum 10 Zusammenhänge festgestellt werden. Insgesamt 6 Zytokine zeigten eine negative Korrelation, dazu gehörten B2M, C3, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-9 total, ANP-1 und MMP-1. Eine positive Korrelation ließ sich bei CA-125, HCC-4, FAS und MMP-7 feststellen.

#### **4.5 Outcome der COVID-19 Patienten**

Der Outcome der Patienten wurde hier in dieser Auswertung gleichgesetzt mit dem Versterben der Patienten. Für diese Auswertung konnten nur die COVID-19 Gruppe herangezogen werden, da die Pneumonie-Gruppe für eine statistische Analyse zu wenig verstorbene Probanden (n=3) aufwies. In der COVID Gruppe verstarben 11 von 35 Patienten im Verlauf. Es wurde nach signifikanten Unterschieden der Zytokine, innerhalb der zwei Gruppen, Überlebende und Verstorbene, gesucht.

Hierfür wurde der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Der t-Test wurde bei normalverteilten Stichproben verwendet, der Mann-Whitney-U-Test dagegen bei nicht normalverteilten. Der Signifikanzwert lag auch hier bei  $p < 0,05$ .

Nur die relevanten Zytokine werden hier mit ihren Mittelwerten aufgeführt.

Die Werte wurden in zwei unterschiedlichen Tabellen aufgelistet. Die **Tabelle 15** führt die Zytokine auf, die bei den verstorbenen Patienten signifikant höher waren als bei den Überlebenden. Dabei ist die Differenz in Prozent ausgehend vom Mittelwert der verstorbenen Patienten berechnet worden.

Zytokine	Signifikanz- werte	Mittelwert Überlebende	Mittelwert Verstorbene	Differenz	Differenz in %
SCF in pg/mL	0,001	473,60	760,18	286,58	37,69
FRTN in ng/mL	0,028	1960,08	4964,09	3004,01	60,51
ICAM1 in ng/mL	0,012	117,91	206,00	88,09	42,76
IL-6 in pg/mL	0,019	38,39	260,38	221,99	85,25
IL-18 in pg/mL	0,014	618,16	1373,00	754,84	54,97
Myoglobin in ng/mL	0,041	90,25	150,90	60,65	40,19
TNFR2 in ng/mL	0,038	27,34	51,27	23,93	46,67
CA-9 in ng/mL	0,008	0,277	0,479	0,202	42,17
FAS in ng/mL	0,011	21,72	91,63	69,91	76,29
B2M in ug/mL	0,007	4,68	7,10	2,42	34,08
IL-1 ra in pg/mL	0,000	431,00	969,09	538,09	55,52
IL-8 in pg/mL	0,001	38,47	116,81	78,34	67,06
IL-10 in pg/mL	0,002	14,16	33,45	19,29	57,66
MCP-1 in pg/mL	0,000	559,37	2836,09	2276,69	80,27
CEA in ng/mL	0,021	1,57	3,57	2,00	56,02
IL-18bp in ng/mL	0,012	17,10	26,90	9,80	36,43

**Tabelle 15: Zytokine, die bei den verstorbenen Patienten signifikant höher waren als bei den Überlebenden**  
Die Tabelle enthält die Signifikanzwerte und die Mittelwerte der Gruppen Verstorbene oder Überlebende, sowie die Differenz aus diesen. Es sind nur die relevanten Zytokine aufgeführt.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Milligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

**Tabelle 16** gibt die Zytokine und Proteine an, die bei den Verstorbenen signifikant niedriger sind. Die Differenz in Prozent ist hier ausgehend vom Mittelwert der Überlebenden berechnet worden.

Zytokine	Signifikanzwert	Mittelwert Überlebende	Mittelwert Verstorbene	Differenz	Differenz in %
Albumin in g/L	0,025	35,00	27,00	8,00	22,85
BDNF in ng/mL	0,019	12,41	6,01	6,40	51,57
IgM in mg/mL	0,022	3,85	2,68	1,17	30,38

**Tabelle 16: Zytokine, die bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger waren als bei den Überlebenden**

Die Tabelle enthält die Signifikanzwerte und die Mittelwerte der Gruppen Verstorbene oder Überlebende, außerdem die Differenz aus diesen. Es sind nur die relevanten Zytokine aufgeführt.

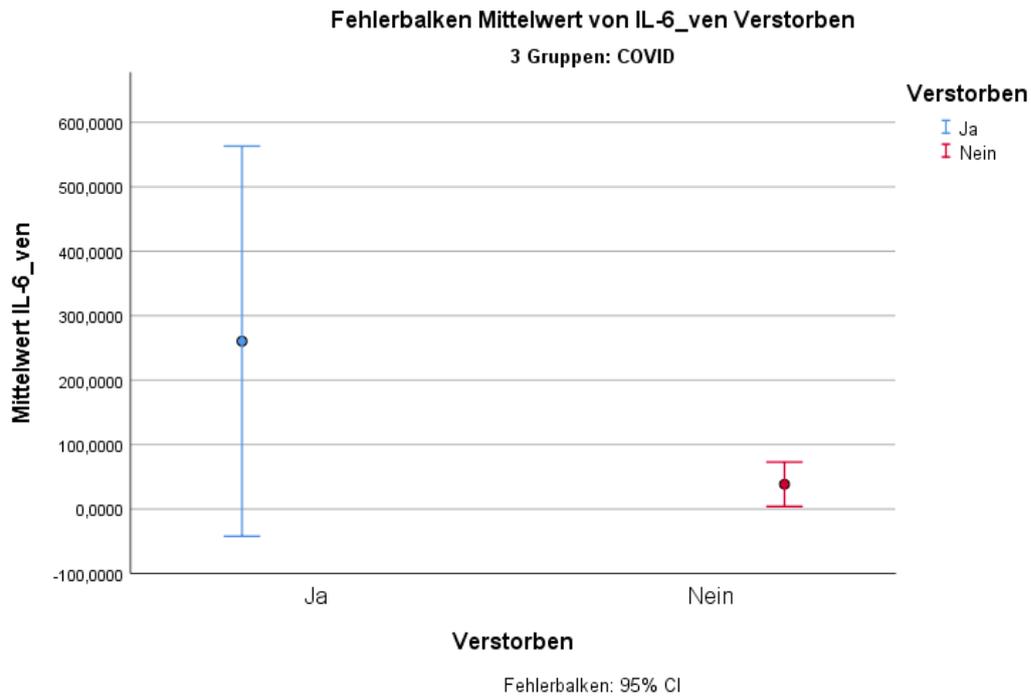
L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Milligramm, ng: Nanogramm

Die Mehrzahl der signifikanten Zytokine (n=16) weisen eine Erhöhung der Mittelwerte bei verstorbenen COVID-Patienten auf (SCF, FRTN, ICAM1, IL-6, IL-18, Myoglobin, TNFR2, Ca-9, FAS, B2M, IL-1 ra, IL-8, IL-10, MCP-1, CEA, IL-18bp).

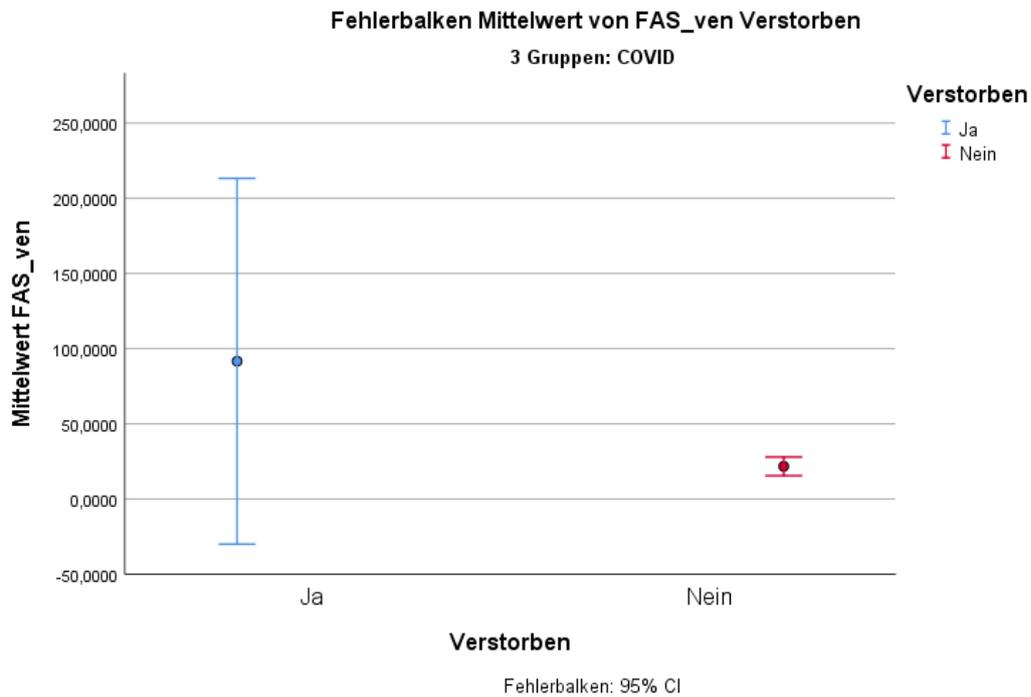
Besonders stark waren FRTN, IL-6, IL-18, FAS, IL-1 ra, IL-8, IL-10, MCP-1 und CEA im Vergleich zu den Ausgangswerten der Überlebenden erhöht.

Lediglich bei drei Metaboliten sank der Wert im Vergleich zu den Überlebenden ab. Bei Albumin veränderte sich der Wert um 7 g/L (von 35 auf 27 g/L), BDNF sank um 6,4 ng/mL (von 12,21 auf 6,01 ng/mL) und IgM um 1,17 mg/mL (von 3,85 auf 2,68 mg/mL).

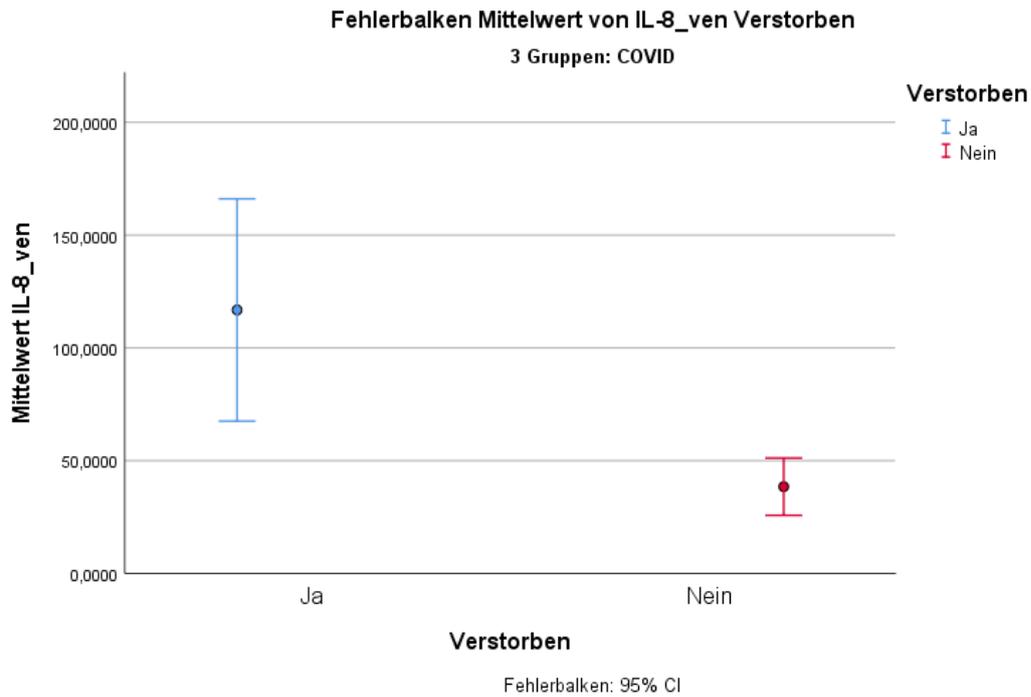
In den nachfolgenden **Abbildungen 11, 12, 13 und 14** werden die Zytokine, bei denen die Differenz über 65% beträgt, als Fehlerbalken beispielhaft dargestellt. Dies entspricht IL-6, FAS, IL-8 und MCP-1.



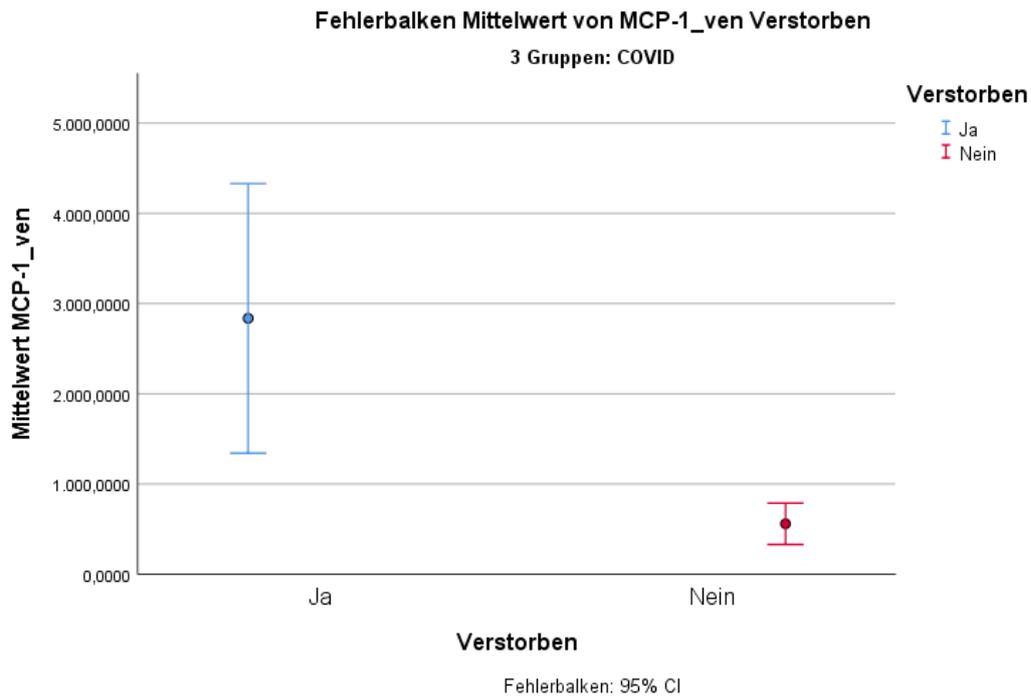
**Abbildung 11: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-6**  
Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in Verstorbene Ja und Nein.



**Abbildung 12: Fehlerbalken der Mittelwerte von FAS**  
Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in Verstorbene Ja und Nein.



**Abbildung 13: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-8**  
Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in Verstorbene Ja und Nein.



**Abbildung 14: Fehlerbalken der Mittelwerte von MCP-1**  
Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in Verstorbene Ja und Nein.

#### 4.6 Erkrankungsschwere bei Aufnahme (COVID-19-Patienten)

Die Erkrankungsschwere bei Aufnahme wurde nur bei den COVID-19-Probanden bestimmt. Eingeteilt wurden die Patienten in zwei unterschiedliche Gruppen. Zum einen die Patienten, die sich in einem unkomplizierten bzw. komplizierten Zustand befanden (n=25) und zum anderen Patienten, die sich bei Aufnahme in einem kritischen Zustand (n=10) befanden.

Die unkomplizierten bzw. komplizierten Patienten wurden ambulant oder stationär behandelt. Im Gegensatz dazu benötigten die kritisch kranken Probanden eine Beatmung.

Beim Vergleich der beiden Gruppen konnten Zytokine bestimmt werden, die signifikant unterschiedlich waren.

Auch hier sind wieder nur die relevanten Zytokine aufgeführt.

Die Daten wurden mithilfe des t-Test oder des Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet. Der t-Test wurde bei normalverteilten Stichproben herangezogen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde im Gegensatz dazu für die nicht normalverteilten Daten verwendet. Der Signifikanzwert lag auch hier bei  $p < 0,05$ .

Zur Übersicht wurden die Daten in zwei Tabellen aufgeteilt.

In **Tabelle 17** wurden die Zytokine aufgeführt, die bei den kritisch Kranken signifikant erhöht waren. Dabei wurde die Differenz in Prozent ausgehend von den Mittelwerten bei den kritischen Kranken berechnet. In **Tabelle 18**, wurden die Zytokine aufgeführt, die dagegen bei dieser Patientengruppe signifikant erniedrigt waren. Die Differenz in Prozent wurde in dieser Tabelle ausgehend von den Mittelwerten der unkompliziert bzw. kompliziert Erkrankten berechnet.

Zytokine	Signifikanzwert	Mittelwert unkompliziert/ kompliziert	Mittelwert kritisch	Differenz	Differenz in %
AAT in mg/mL	0,003	2,69	3,87	1,18	30,49
PECAM-1 in ng/mL	0,036	69,44	96,70	27,26	28,19
CRP in ug/mL	0,000	132,41	333,30	200,89	60,27
EN-RAGE in ng/mL	0,002	626,88	1484,00	857,12	57,75
FRTN in ng/mL	0,006	2135,76	4825,30	2689,54	55,73
ICAM-1 in ng/mL	0,001	107,96	239,70	131,74	54,96
IL-1 ra in pg/mL	0,001	415,28	1062,20	646,92	60,90
IL-6 in pg/mL	0,000	66,86	211,40	144,52	68,36

Zytokine	Signifikanzwert	Mittelwert unkompliziert/kompliziert	Mittelwert kritisch	Differenz	Differenz in %
IL-8 in pg/mL	0,000	39,29	122,60	83,31	67,95
IL-10 in pg/mL	0,004	16,08	30,60	14,52	47,45
IL-18 in pg/mL	0,003	595,20	1505,90	910,70	60,47
MCP-1 in pg/mL	0,000	706,92	2964,90	2257,98	76,15
Myoglobin in ng/mL	0,001	74,88	195,40	120,52	61,67
TIMP-1 in ng/mL	0,001	326,28	598,40	272,12	45,47
TNF-alpha in pg/mL	0,023	27,50	35,20	7,70	21,87
TNFR2 in ng/mL	0,019	26,73	55,20	28,44	51,52
vWF in ug/mL	0,002	363,08	632,50	269,42	42,59
Decorin in ng/mL	0,008	2,24	3,42	1,18	34,50
HGF in ng/mL	0,001	15,19	70,64	55,45	78,49
IL-18bp in ng/mL	0,037	18,02	25,60	7,58	29,60
NSE in ng/mL	0,043	1,82	2,79	0,97	34,76

**Tabelle 17: Erkrankungsschwere bei Aufnahme von COVID-19-Patienten, signifikant höhere Werte bei den kritischen Kranken**

In der Tabelle werden die relevanten Zytokine mit den signifikant höheren Werten, bei den kritischen Kranken, aufgeführt. Aufgelistet sind außerdem die Signifikanzwerte, die Mittelwerte bei den unkompliziert/komplizierten und kritischen Patienten sowie die Differenz aus diesen.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Milligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

Zytokine	Signifikanzwert	Mittelwert unkompliziert/ kompliziert	Mittelwert kritisch	Differenz	Differenz in %
Albumin in g/L	0,003	35,52	24,90	10,62	29,89
Gesamteiweiß in g/L	0,001	61,56	48,60	12,96	21,05
A2Macro in mg/mL	0,035	2,24	1,76	0,48	21,42
BDNF in ng/mL	0,001	12,88	4,22	8,66	67,23
Adiponectin in ug/mL	0,013	7,81	4,14	3,67	46,99
RANTES in ng/mL	0,028	22,75	15,27	7,48	32,87

**Tabelle 18: Erkrankungsschwere bei Aufnahme von COVID-19-Patienten, signifikant niedrigere Werte bei den kritischen Kranken**

In der Tabelle werden die relevanten Zytokine mit den signifikant niedrigeren Werten bei den kritischen Kranken aufgeführt. Aufgelistet sind außerdem die Signifikanzwerte, die Mittelwerte bei den unkompliziert/komplizierten und kritischen Patienten sowie die Differenz aus diesen.

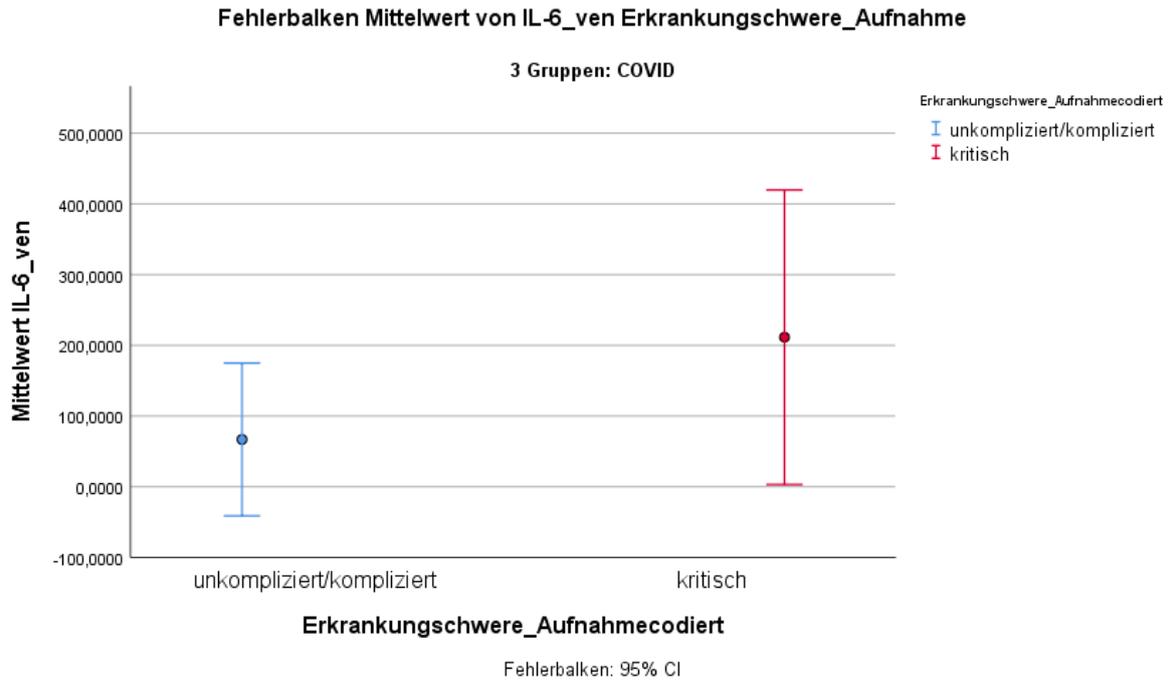
L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, mg: Milligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm

Insgesamt sind 21 Metabolite in der Gruppe der kritisch Kranken signifikant höher als in der Vergleichsgruppe der unkomplizierten bzw. kompliziert eingestufteten Patienten. Dem gegenübergestellt sind nur 6 Zytokine erniedrigt.

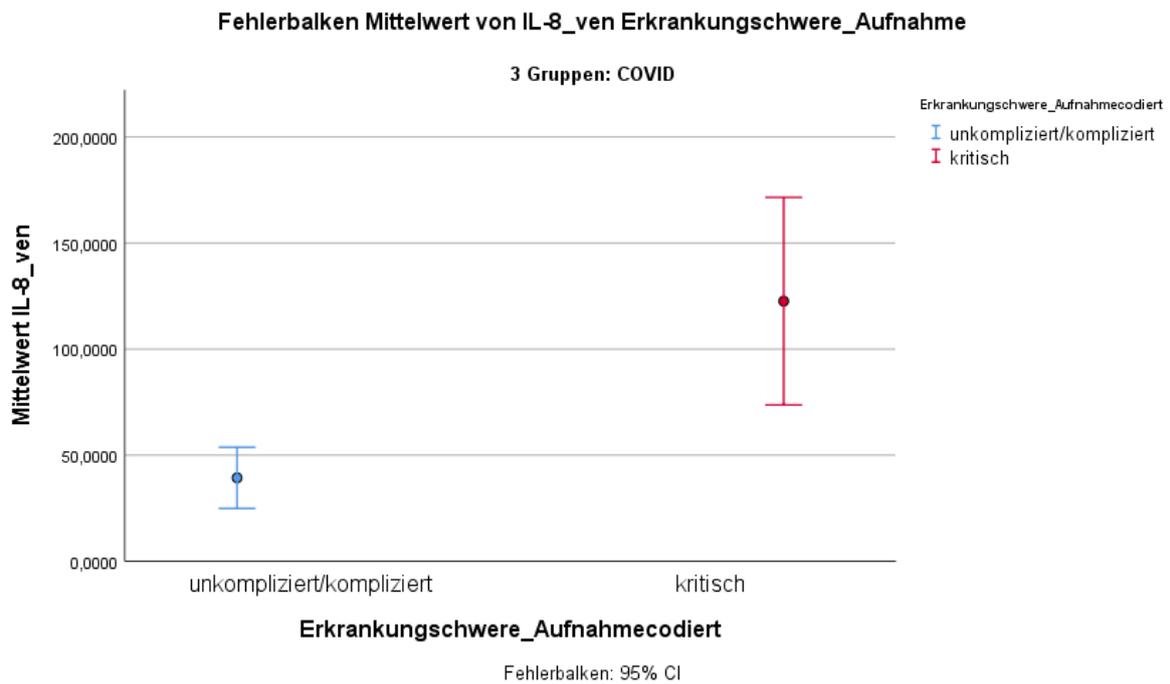
In der **Tabelle 17** sind v.a. CRP, EN-RAGE, FRTN, ICAM-1, IL-1 ra, IL-6, IL-8, IL-18, MCP-1, Myoglobin, TIMP-1, TNFR2 und HGF bei der Gruppe der kritisch Kranken im Vergleich zu den unkomplizierten bzw. komplizierten Patienten stark erhöht.

In der **Tabelle 18** ist v.a. BDNF bei den kritisch Erkrankten stark erniedrigt.

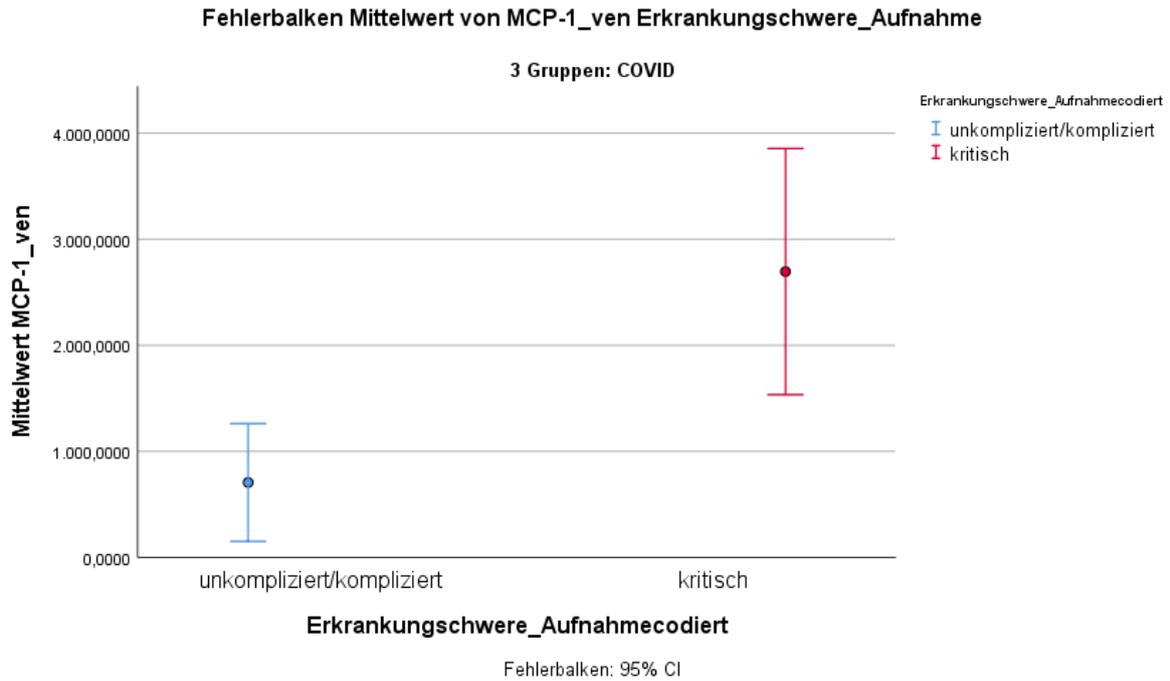
Zur weiteren Darstellung der Unterschiede der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen Überlebenden und Verstorbenen, sind im Anschluss beispielhaft Fehlerbalken aufgeführt. Die **Abbildungen 15, 16, 17, 18** und **19** zeigen die Zytokine und Biomarker auf, bei welchen die Differenz über 65% beträgt. Dazu zählen die Marker IL-6, IL-8, MCP-1, HGF und BDNF.



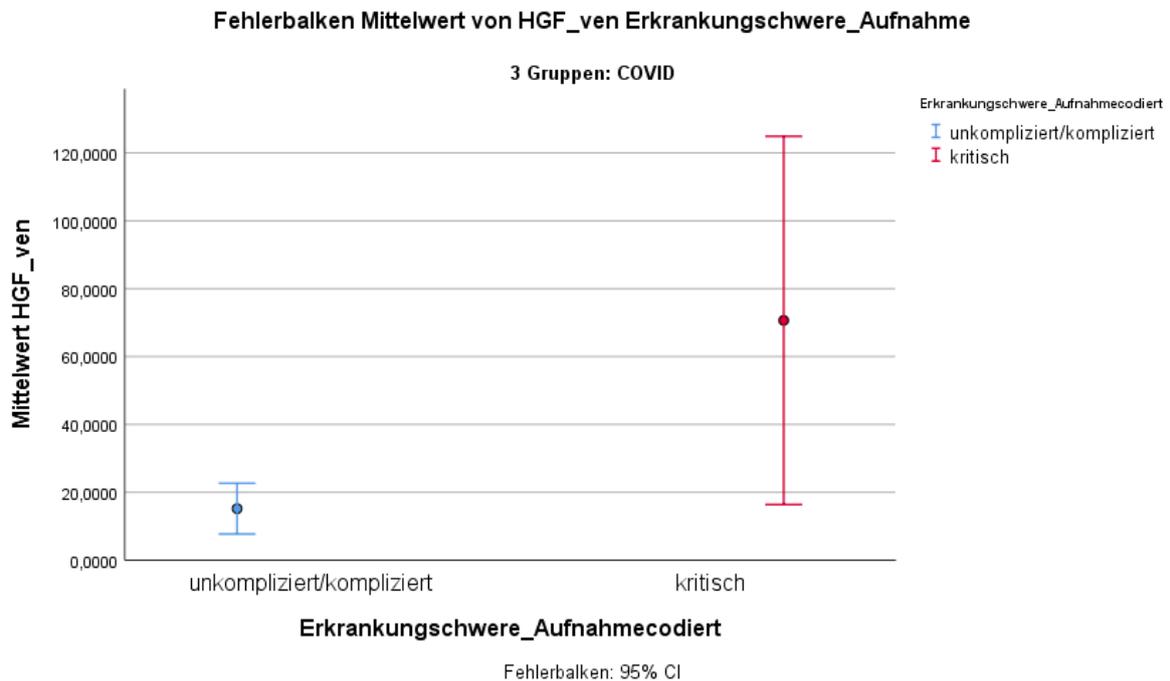
**Abbildung 15: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-6**  
 Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in unkomplizierte/komplizierte und kritische Erkrankungschwere bei Aufnahme.



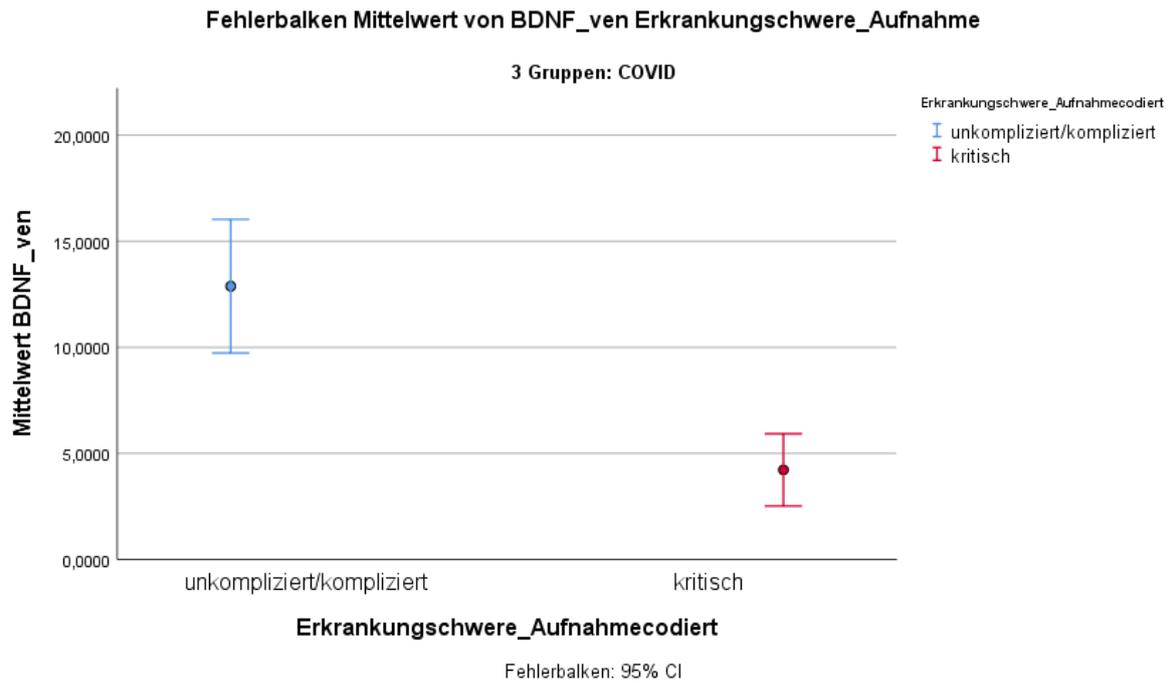
**Abbildung 16: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-8**  
 Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in unkomplizierte/komplizierte und kritische Erkrankungschwere bei Aufnahme.



**Abbildung 17: Fehlerbalken der Mittelwerte von MCP-1**  
 Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in un komplizierte/komplizierte und kritische Erkrankungsschwere bei Aufnahme.



**Abbildung 18: Fehlerbalken der Mittelwerte von HGF**  
 Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in un komplizierte/komplizierte und kritische Erkrankungsschwere bei Aufnahme.



**Abbildung 19: Fehlerbalken der Mittelwerte von BDNF**  
 Aufführung der Mittelwerte aufgeteilt in unkomplizierte/komplizierte und kritische Erkrankungschwere bei Aufnahme.

#### 4.7 Vergleich Outcome und Erkrankungsschwere bei COVID-19-Patienten

In den anschließenden Tabellen werden die Zytokine aufgeführt, die sowohl bei den kritisch Kranken als auch bei den verstorbenen Patienten erhöht bzw. erniedrigt waren.

Bei den Patienten die bei der Aufnahme als unkompliziert bzw. kompliziert eingeschätzt wurden, verstarben 5 von 25 Patienten. In der Gruppe der kritisch Kranken verstarben 6 von insgesamt 10 Patienten.

Die Daten in den nachfolgenden Tabellen sind eine Zusammenfassung aus den **Tabellen 15, 16, 17 und 18**.

In den folgenden Tabellen, werden wieder nur die relevanten Zytokine aufgeführt.

In **Tabelle 19** werden die Zytokine aufgeführt, die sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den kritisch Kranken erhöht waren. Der Übersicht halber, werden die Mittelwerte hier aufgeführt.

Zytokine	Mittelwert Überlebende	Mittelwert Verstorbene	Mittelwert unkompliziert/ kompliziert	Mittelwert kritisch
FRTN in ng/mL	1960,08	4964,09	2135,76	4825,30
ICAM-1 in ng/mL	117,91	206,00	107,96	239,70
IL-6 in pg/mL	38,39	260,38	66,86	211,40
Myoglobin in ng/mL	90,25	150,90	74,88	195,40
TNFR2 in ng/mL	27,34	51,27	26,73	55,20
IL-1 ra in pg/mL	431,00	969,09	415,28	1062,20
IL-8 in pg/mL	38,47	116,81	39,29	122,60
MCP-1 in pg/mL	559,37	2836,09	706,92	2964,90
IL-18bp in ng/mL	17,10	26,90	18,02	25,60

**Tabelle 19: Vergleich der Werte von Outcome und Erkrankungsschwere, signifikant höhere Werte**

In der Tabelle sind die Zytokine aufgeführt, die sowohl bei den verstorbenen Patienten als auch bei den kritisch Kranken Patienten erhöht waren. Aufgeführt sind die Mittelwerte der Überlebenden, Verstorbenen, den unkompliziert/kompliziert Erkrankten und die Mittelwerte von den kritisch kranken Patienten.

mL: Milliliter, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

In der nachfolgenden **Tabelle 20** werden die Zytokine aufgeführt, die bei den Verstorbenen und auch den kritisch Kranken erniedrigt waren.

Zytokine	Mittelwert Überlebende	Mittelwert Verstorbene	Mittelwert unkompliziert/ kompliziert	Mittelwert kritisch
Albumin in g/L	35,00	27,00	35,52	24,90
BDNF in ng/mL	12,41	6,01	12,88	4,22

**Tabelle 20: Vergleich der Werte von Outcome und Erkrankungsschwere, signifikant niedrigere Werte**

In der Tabelle sind die Zytokine aufgeführt, die sowohl bei den verstorbenen Patienten als auch bei den kritisch Kranken Patienten erniedrigt waren. Aufgeführt sind die Mittelwerte der Überlebenden, Verstorbenen, den unkompliziert/kompliziert Erkrankten und die Mittelwerte von den kritisch kranken Patienten.

L: Liter, mL: Milliliter, g: Gramm, ng: Nanogramm

In den beiden oben aufgeführten Tabellen, konnte man einige Zytokine herausarbeiten, die sowohl bei den kritisch Kranken als auch bei den Verstorbenen erhöht bzw. erniedrigt waren. Insgesamt waren 9 Metabolite bei den kritisch Kranken und den Verstorbenen erhöht (FRTN, ICAM-1, IL-6, Myoglobin, TNFR2, IL-1 ra, IL-8, MCP-1 und IL-18bp) und dagegen nur 2 Zytokine erniedrigt (Albumin und BDNF).

Eine weitere relevante Fragestellung wird in **Tabelle 21** dargestellt. Welche Zytokine, sind nur bei den Verstorbenen Patienten erhöht bzw. erniedrigt gewesen? Die erniedrigten Zytokine wurden mit einem Stern (\*) markiert.

Zytokine	Mittelwert Überlebende	Mittelwert Verstorbene
IL-18 in pg/mL	618,16	1373,00
CA-9 in ng/mL	0,277	0,479
FAS in ng/mL	21,72	91,63
B2M in ug/mL	4,68	7,10
SCF in pg/mL	473,60	760,18
IL-10 in pg/mL	14,16	33,45
CEA in ng/mL	1,57	3,57
IgM* in mg/mL	3,85*	2,68*

**Tabelle 21: Werte, die nur bei den Verstorbenen Patienten erhöht bzw. erniedrigt waren**

In der aufgeführten Tabelle, sind nur die Zytokine erhalten die ausschließlich bei den Verstorbenen Patienten erhöht bzw. erniedrigt waren und nicht bei den kritischen Kranken. Aufgeführt sind die Mittelwerte der Überlebenden und den Verstorbenen.

mL: Milliliter, mg: Milligramm, ug: Mikrogramm, ng: Nanogramm, pg: Pikogramm

Insgesamt wurden 8 Metabolite herausgearbeitet, bei denen es nur bei den verstorbenen Probanden, in Bezug auf die Kontrollgruppe, einen Unterschied gab.

Bei insgesamt 7 Zytokinen (IL-18, CA-9, FAS, B2M, SCF, IL-10 und CEA) konnte eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Überlebenden nachgewiesen werden.

Nur bei IgM erniedrigte sich der Wert bei den Verstorbenen, im Vergleich zu den überlebenden Patienten.

#### **4.8 Zytokine, die keine Signifikanz zeigten**

Von den insgesamt 76 getesteten Zytokinen, zeigten 19 keinerlei Signifikanz, bei den davor aufgeführten Fragestellungen und Tests.

Hierbei handelt es sich um CA-19-9, Eotaxin-1, Factor-VII, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), hCG, Immunglobulin A (IgA), Interferon gamma (IFN gamma), IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, Interleukin-12 Subunit p40 (IL-12p40), Interleukin-12 Subunit p70 (IL-12p70), Macrophage Inflammatory Protein-1 beta (MIP-1 beta), Thyroxine-Binding Globulin (TBG), Tumor Necrosis Factor beta (TNF-beta) und Vitamin D-Binding Protein (VDBP).

Diese Zytokine zeigten demnach keinerlei Zusammenhang zwischen dem Outcome der Patienten, der Erkrankungsschwere oder dem SAP- und dem TIS-Score. Außerdem ist auch kein signifikanter Unterschied dieser Metabolite zwischen den drei Gruppen Gesund, Pneumonie und COVID nachweisbar gewesen.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit strebte einen Vergleich zwischen den Serumkonzentrationen der Zytokine und Biomarkern in den verschiedenen Gruppen Gesunde, Pneumonie- und COVID-19-Erkrankten an. Auch wurde die Korrelation zwischen den Intensivmedizin-Scores, der Pneumonie und COVID-19-Patienten, SAPS und TISS angestrebt. Ein Vergleich zwischen überlebenden und verstorbenen bzw. kritisch und unkompliziert/kompliziert erkrankten COVID-19-Patienten wurde auch in unserer Studie mit aufgenommen.

Insgesamt wurden 84 Probanden eingeschlossen, von denen 26 zu der Gruppe der Gesunden zählten, 23 zu der Patientengruppe Pneumonie/ARDS und insgesamt 35 zu den COVID-19-Patienten.

Die wesentlichen Ergebnisse waren, dass sich insgesamt 19 Zytokine und Biomarkern in ihrer Serumkonzentration signifikant zwischen den COVID-19 Probanden und den lungengesunden Patienten unterschieden. Im Vergleich dazu wurde bei insgesamt 37 Markern ein signifikanter Unterschied zwischen den Pneumonie- bzw. ARDS-Patienten und den gesunden Probanden ausfindig gemacht. Die Pneumonie- und die COVID-19 Patienten unterschieden sich dagegen in insgesamt 20 Zytokine und Biomarkern.

Bei den Intensivmedizin-Scores SAPS und TISS könnten für die Gruppe der Pneumonie-Patienten 21 Marker bestimmt werden, für die eine Korrelation bestand. Dagegen wurden bei insgesamt 11 Zytokinen und Biomarkern ein Zusammenhang zwischen den COVID-19-Patienten und den Scores bestimmt.

Der Vergleich zwischen den überlebenden und verstorbenen COVID-19 Patienten ergab einen signifikanten Unterschied in den Serumkonzentrationen bei 19 Markern.

Bei den kritisch bzw. unkompliziert/kompliziert Erkrankten zeigte sich dagegen ein wesentlicher Unterschied der Konzentrationen bei insgesamt 27 Zytokinen und Biomarkern.

Der Vergleich zwischen den signifikanten Markern der Überlebenden und Verstorbenen sowie kritisch und unkompliziert/kompliziert Kranken ergab 9 Zytokine, die bei beiden Auswertungen signifikant waren, sowie 8 Markern, die nur bei den verstorbenen Patienten und nicht bei den kompliziert Erkrankten einen signifikanten Zusammenhang zeigten.

Das Coronavirus und die COVID-19-Erkrankung waren, durch die hohe weltweite Bedeutung im Jahr 2020, Gegenstand vieler Studien. Dabei wurden auch einige Untersuchungen und Analysen zum Thema COVID-19 und Zytokine durchgeführt [1,5,21,23,44,48]. Hierbei konnte in den Studien der sogenannte „Zytokin-Sturm“ nachgewiesen werden, bei dem es zu einer unkontrollierten und dysfunktionalen Immunantwort bei COVID-19-Erkrankten kommt [1,5,21,23,44,48]. Es wurde vor allem ein Anstieg von TNF-alpha, IL-6, IL-12, IL-18 und Ferritin (FRTN) in den bis dato durchgeführten Studien belegt [1,5,21,23,44,48].

Darauf aufbauend, untersuchte unsere Studie insgesamt 76 Zytokine, um weitere signifikante Zusammenhänge aufzufindig zu machen.

Zu bemerken ist, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt viele Aspekte unserer Studie noch nicht untersucht worden sind. Somit stellen wir mit unserer Analyse neue Erkenntnisse zur COVID-19 Erkrankung und der Pneumonie vor.

#### Vergleich der Gruppen lungengesunde-, Pneumonie/ARDS- und COVID-19-Probanden

Zum einen strebten wir den Vergleich der Zytokine zwischen Gesunden, Pneumonie- und COVID-19-Erkrankten an.

Dabei stellten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den COVID-19 und den gesunden Probanden bei insgesamt 19 Zytokinen fest. Davon stiegen 18 Zytokine im mittleren an. Dazu gehörten Gesamteiweiß, AAT, B2M, CRP, EN-RAGE, Fibrinogen, Haptoglobin, IgM, IL-1 alpha, IL-1 ra, IL-6, IL-18, Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1), Serum Amyloid P-Component (SAP), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), CEA, IL-18bp, NSE, PECAM1 und SP-D. Ausschließlich HCC-4 sank bei COVID-19 Patienten im Vergleich zu den Gesunden ab.

Im Verhältnis dazu, gab es noch mehr relevante Zytokine und Biomarker bei dem Vergleich der Gruppen Gesunde und Pneumonie-Patienten. Hierbei wurden insgesamt 37 Zytokine ausgemacht, die einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Davon stiegen 34 Zytokine bei den Pneumonie-Patienten an. Dazu zählten AAT, B2M, CRP, EN-RAGE, Fibrinogen, Haptoglobin, IgM, ICAM1, IL-1 ra, IL-6, IL-8, IL-18, MIP-1 alpha, MMP-3, Myoglobin, Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine (PARC), SAP, SCF, TIMP1, TNFR2, VCAM1, vWF, AXL, CA-125, HCC-4, Decorin, FAS, HGF, IL-18bp, MMP-7, NSE, PECAM1, SP-D und TRAIL-R3. Nur Albumin, BDNF und TNFR sanken ab.

Der Vergleich zwischen den COVID-19 und den Pneumonie-Probanden ergab insgesamt 20 relevant unterschiedliche Biomarker und Zytokine innerhalb der zwei Gruppen. Dabei ist bei den meisten der relevanten Zytokine der Wert bei Pneumonie-Patienten höher als bei den COVID-19 Patienten. Dazu gehören Lp(a), B2M, ICAM1, MIP-1 alpha, MMP-3, Myoglobin, SCF, TNFR2, vWf, AXL, CA-125, HVV-4, FAS, SP-D und TRAIL-R3. Nur bei 4 Zytokinen waren die Werte bei den COVID-19 Patienten im Vergleich erhöht. Dazu zählten das Gesamteiweiß, BDNF, IL-1 alpha und NSE.

Eine zu unserer Untersuchung passende Studie von Malaquias et.al verglich die Aktivierung des Komplementsystems von COVID-19-Patienten, Influenza A Subtyp H1N1 (Schweinegrippe) Patienten und einer Kontrollgruppe [33]. In diese Studie wurden insgesamt 10 Lungenproben der H1N1-Gruppe, 6 aus der Gruppe der COVID-19-Patienten und 11 aus der Kontrollgruppe untersucht [33]. Dabei wiesen IL-6, ICAM1 und TNF-alpha eine größere

Gewebeexpression bei COVID-19 Patienten als bei der Influenza- und der Kontrollgruppe auf [33].

Unsere Studie zeigte im Vergleich dazu einen signifikanten Anstieg von IL-6 bei COVID-19 und Pneumonie-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gesunde), aber keinen relevanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen Pneumonie und COVID-19.

ICAM1 wiederum wurde nicht als signifikant höher bei COVID-19 Patienten im Vergleich zu den Gesunden ausgemacht. Außerdem wurde im Vergleich zwischen den COVID-19- und den Pneumonie-Probanden festgestellt, dass ICAM1 bei den COVID-19 Erkrankten relevant niedriger war. Des Weiteren wurde TNF alpha in unserer Studie als nicht signifikantes Zytokin innerhalb der drei Gruppen bestimmt.

Somit zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Ergebnisse unserer Studie im Vergleich zur Studie von Malaquias et.al [33].

#### Korrelation der Intensivmedizin-Scores SAPS und TISS mit den Zytokin- und Biomarker-Werten der Pneumonie- und COVID-19-Patienten

Eine weitere Fragestellung unserer Studie war der Zusammenhang zwischen den beiden Intensivmedizin-Scores SAPS sowie TISS und den Zytokinen der beiden Erkrankungen Pneumonie und COVID-19. Dabei stellten wir bei einigen Metaboliten einen Zusammenhang zwischen den beiden Scores und den Erkrankungen fest. Beide Scores wurden auf der Intensivstation bestimmt. SAPS wurde entwickelt, um eine Einschätzung des physiologischen Zustands innerhalb einer klinischen Studie zu bekommen [68]. Bei der Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere, wird der SAPS mit dem TISS kombiniert [68]. Je höher die jeweiligen Werte der Scores sind, umso aufwändiger ist der Pflegebedarf und umso schwerer ist der klinische Verlauf [68]. Bisherige Studien zu diesem Zusammenhang gibt es derzeit nicht.

Bei den Pneumonie-Patienten wurden insgesamt 21 Zytokine ausgemacht, bei denen ein Zusammenhang zwischen den Scores aufgezeigt werden konnte. Insgesamt gab es 11 Zytokine und Biomarker, die einen Zusammenhang mit dem SAP-Score zeigten. Ein Anstieg des SAP-Scores ging mit einem Anstieg von ICAM1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MIP-1 alpha, MCP-1, CEA und VCAM-1 einher. Dagegen zeigten C3 und Ca-9, bei Anstieg des SAP-Scores, eine Erniedrigung der Werte. Weitere relevante Zytokine konnten für diesen Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Bei dem TIS-Score wurde wiederum ein positiver Zusammenhang bei EN-RAGE, IL-6, Myoglobin, TIMP, AFP, HGF und MMP-7 festgestellt. Eine Abnahme der Zytokine bei erhöhtem TISS wurde bei Albumin, Adiponectin und Lp(a) nachgewiesen.

Eine Überschneidung der beiden Scores findet sich nur in der positiven Korrelation für Interleukin-6 (IL-6).

Bei der Patientengruppe COVID-19, konnten für den SAP-Score auch einige Metabolite mit einem positiven Zusammenhang aufgeführt werden. Hierbei handelt es sich um CA-125, HCC-4, FAS und MMP-7. Eine negative Korrelation konnte für B2M, C3, MMP-9, MMP-9 total, ANP-1 und MMP-1 bewiesen werden. Ein Zusammenhang mit dem TIS-Score und den COVID-19 Patienten konnte nur für FRTN nachgewiesen werden.

Ein gemeinsames signifikantes Zytokin für den TISS und den SAPS konnte in der COVID-19-Gruppe nicht gefunden werden.

Eine Überschneidung zwischen den Pneumonie- und den COVID-19 Patienten wurde nur bei der negativen Korrelation zwischen C3 und SAPS festgestellt (Pneumonie:  $-0,460$ , COVID-19:  $-0,875$ ).

#### Vergleich der Serumkonzentrationen der Zytokine und Biomarker zwischen verstorbenen und überlebenden COVID-19-Erkrankten

Beim Vergleich der Zytokine zwischen den überlebenden und den verstorbenen COVID-19 Patienten, wurden insgesamt 19 signifikant unterschiedliche Zytokine ausgemacht.

Dabei wiesen 16 eine Erhöhung der Mittelwerte bei den Verstorbenen auf. Dazu zählten SCF, FRTN (Ferritin), ICAM1, IL-6, IL-18, Myoglobin, TNFR2, Ca-9, FAS, B2M, IL-1 ra, IL-8 und MCP-1. Bei drei Metaboliten sank der Mittelwert bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden ab (Albumin, BDNF und IgM).

Es wurde bereits nachgewiesen, dass bei fortschreitenden COVID-19 Erkrankungen, es zu einem sogenannten „Zytokin-Sturm“ kommt [1,5,21,23,44,48].

Dabei weißt eine Metaanalyse von Brandon Michael Henry bei verstorbenen und überlebenden Patienten zwei Überschneidungen auf [21]. Insgesamt wurden dabei 393 Daten von COVID-19-Patienten aus 3 unterschiedlichen Studien zusammengefasst [21]. Bei seiner Metaanalyse wurden ein Anstieg von IL-6 und FRTN sowie ein Absinken von Albumin bei verstorbenen Patienten festgestellt [21]. Nicht verfügbar waren in der Analyse die Zytokine Myoglobin, CRP, IL-1 beta, IL-8, IL-10 sowie TNF-alpha [21]. Die anderen relevanten Zytokine, SCF, ICAM1, IL-18, TNFR2, Ca-9, FAS, B2M, IL-1 ra und MCP-1 wurden in der Metaanalyse nicht erfasst [21].

Interessanterweise wird in einer weiteren Veröffentlichung von Benny Borremans beschrieben, dass IgM bei längerer Erkrankungsdauer von COVID-19 wahrscheinlicher nachgewiesen werden kann [3]. In unserer Studie dagegen liegen die Mittelwerte von IgM bei verstorbenen Patienten signifikant unter den Werten der überlebenden Patienten. Dennoch wird in dem Paper von Borremans et.al beschrieben, dass das Auftreten nicht signifikant mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammenhängt [3].

### Vergleich der Serumkonzentrationen der Zytokine und Biomarker zwischen den kritisch und unkompliziert/kompliziert Erkrankten

Ein Teil unserer Studie untersuchte auch den Vergleich zwischen den Konzentrationen der Zytokine und Biomarker bei den kritisch Erkrankten und den kompliziert bzw. unkompliziert erkrankten Probanden.

Die oben genannte Metaanalyse von Henry et.al ging daneben auch noch auf die Zytokin Unterschiede zwischen milden und schweren Verläufen bei COVID-19-Erkrankungen ein und bietet somit auch in diesem Teil unserer Studie einen guten Vergleich [21]. Dabei wurden insgesamt 2984 Probanden, aus 18 unterschiedlichen Studien aufgenommen [21]. Diese Analyse konnte mit unserer Studie und der Erkrankungsschwere bei Aufnahme gut in Relation gesetzt werden. In der Metaanalyse wurde die Schwere der Erkrankung definiert, als eine Kombination aus einem ARDS, Bedarf an einer Beatmung, Bedarf lebenswichtiger Unterstützung oder Bedarf an Unterstützung auf der Intensivstation [21].

Unsere Studie ergab, dass sich insgesamt 27 Metabolite, aus unseren 76 getesteten, signifikant unterschieden. Dabei stieg die Mehrzahl von 21 Metaboliten bei stark erkrankten COVID-19-Probanden an. Dies stimmte teilweise mit dem oben genannten „Zytokin-Sturm“ bei schwer Erkrankten COVID-19 Patienten aus einigen Veröffentlichungen überein [1,5,21,23,44,48]. Dabei wurde vor allem ein Anstieg von TNF-alpha, IL-6, IL-12, IL-18 und Ferritin (FRTN) in den bis dato durchgeführten Studien belegt [1,5,21,23,44,48].

AAT, PECAM1, CRP, EN-RAGE, FRTN, ICAM1, IL-1 ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18bp, MCP-1, Myoglobin, TIMP-1, TNF-alpha, TNFR2, vWF, Decorin, HGF und NSE stiegen signifikant bei den kritisch erkrankten Patienten im Vergleich zu den unkompliziert bzw. kompliziert erkrankten Patienten in unserer Analyse an. Die weiteren 6 relevanten Zytokine Albumin, Gesamteiweiß, Alpha-2-Macroglobulin (A2Macro), BDNF, Adiponectin und T-Cell-Specific Protein (RANTES) sanken dazu im Vergleich ab.

Die Veröffentlichung von Brandon Michael Henry, zeigte unter anderem einen Anstieg von Myoglobin, CRP, FRTN, IL-6, IL-8, IL-10 und TNF-alpha und eine Erniedrigung von Albumin[21]. IL-1 beta wies keine signifikante Änderung auf [21]. In der Analyse wurde nicht AAT, PECAM-1, EN-RAGE, ICAM1, IL-1 ra, IL-18bp, MCP-1, TIMP-1, TNFR2, vWF und Decorin aufgeführt [21].

Eine weitere Metaanalyse von Akbari et.al, unterstützte die Aussage des Anstieg von CRP, FRTN, TNF-alpha, IL-6, IL-8 und IL-10 bei schwer Erkrankten COVID-19-Patienten im Vergleich zu den mild Erkrankten [1]. Ein signifikanter Anstieg von IL-1 beta und IL-17 konnte auch hier nicht nachgewiesen werden [1]. In dieser Analyse, wurden insgesamt 7865 COVID-19-Patienten aus 44 Artikeln zusammengefasst [1]. Ausgehend von diesen Datenanalysen, besteht eine Abweichung zwischen einigen Zytokinen. Dabei kristallisierte sich ein Unterschied der bisherigen Metaanalysen vor allem bei IL-2, IL-4 heraus [1]. In unserer Studie wurde im

Vergleich zu der Metaanalyse von Akbari et.al, kein signifikanter Unterschied von IL-2 und IL-4 bei den kritisch Kranken festgestellt [1].

Ein Review von Jin Wang mit insgesamt 3939 COVID-Patienten in China bestätigte außerdem den Anstieg von MCP-1 sowie IL-1 ra bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten [48].

Weitere Studien zu den Zytokinen AAT, PECAM1, EN-RAGE, ICAM1, IL-18bp, TIMP-1, TNFR2, vWF, Decorin, HGF, NSE, Gesamteiweiß, A2Macro, BDNF, Adiponectin und RANTES in Bezug auf die Erkrankungsschwere bei COVID-19-Erkrankten gibt es derzeit nicht.

### Übereinstimmung und Unterschiede zwischen den verstorbenen Patienten und kritisch Kranken

Der Vergleich zwischen den signifikanten Zytokinen und Biomarkern von den Verstorbenen und den kritisch Kranken ergab in unserer Studie, eine Übereinstimmung bei 9 Metaboliten. Dabei kam es zu einer Erhöhung von FRTN, ICAM1, IL-6, Myoglobin, TNFR2, IL-1 ra, IL-8, MCP-1 und IL-18bp bei beiden Gruppen. Albumin und BDNF sanken dafür ab.

Außerdem wurden durch unsere Studie 7 Metabolite ausgemacht, die nur bei den verstorbenen Patienten und nicht bei den kritisch Erkrankten erhöht waren. IL-18, Ca-9, FAS, B2M, SCF, IL-10 und CEA waren bei den Verstorbenen erhöht. IgM dagegen erniedrigt.

Die Metaanalyse von Henry et.al, konnte nur die Übereinstimmung mit IL-6 sowie FRTN und Albumin zwischen den Verstorbenen und den kritisch Kranken belegen [21]. Daten für die anderen Zytokine wurden in dieser Analyse nicht aufgeführt [21].

Eine weitere Metaanalyse von Cheng et.al bestätigte die Aussage des Anstieg von Ferritin (FRTN), sowohl bei den schwer erkrankten als auch bei den verstorbenen COVID-19-Patienten [5]. Dabei wurden insgesamt 52 Studien mit 10.614 COVID-19 Patienten zusammengefasst und ausgewertet [5].

Weitere Studien zu diesen Metaboliten und ihren Zusammenhang zwischen diesen zwei Gruppen gibt es derzeit nicht.

Die Biomarker und Zytokine, welche nur bei den Verstorbenen, aber nicht bei den kritisch Kranken erhöht bzw. erniedrigt waren, könnten eine wichtige Rolle bei der Einschätzung des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung spielen. Hierzu könnten weitere Studien mit mehr Probanden angestrebt werden, um das Outcome der Patienten besser vorhersagen zu können.

### Einschränkungen

Unsere Studie hatte einige Limitationen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Die Anzahl der eingeschlossenen COVID-19 Patienten, Pneumonie-Probanden und lungengesunden Patienten ist in absoluten Zahlen gesehen relativ gering. Außerdem wurden in unsere Studie weder COVID-19 Probanden mit sehr milden noch mit asymptomatischen

Verläufen eingeschlossen. Des Weiteren wurde kein einheitlicher Abnahmezeitpunkt sowohl bei den Pneumonie- als auch COVID-19-Patienten festgelegt.

### Schlussfolgerung

Zytokin- und Biomarker-Werte können Aussagen über die Erkrankung und über den Verlauf von COVID-19- und Pneumonie-Patienten treffen.

Einige der getesteten Zytokine und Biomarker haben Potential, in der Diagnostik und der Vorhersage des Verlaufs in Zukunft eine wesentliche Rolle zu spielen.

Dabei wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen COVID-19, Pneumonie/ARDS und Gesunde ausgemacht. Außerdem konnten ein Zusammenhang der Intensivmedizin-Scores TISS und SAP mit den beiden Erkrankungen, sowie ein Zusammenhang einiger Zytokine mit der Erkrankungsschwere sowie dem Outcome von COVID-19-Patienten festgestellt werden.

Potenziell könnte aus den Daten ein Risiko-Score, für den Verlauf der COVID-19-Erkrankung entwickelt werden.

Dennoch ist es ratsam auf Grundlage dieser Studie, weitere Analysen mit mehr Probanden durchzuführen und somit die Aussagekraft der Daten zu quantifizieren.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen, kann geschlossen werden, dass es einige relevante Zytokine und Biomarker bei den Erkrankungen COVID-19 und Pneumonie/ARDS gibt, die als wichtige klinische Parameter genutzt werden könnten.

## 6. Verzeichnis

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, Noroozi S, Keshavarz P, Faramarz S (2020) The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences* 258:118167
2. Amer OE, Khattak MNK, Alnaami AM, Aljohani NJ, Al-Daghri NM (2020) Vitamin D Correction Down-Regulates Serum Amyloid P Component Levels in Vitamin D Deficient Arab Adults: A Single-Arm Trial. *Nutrients* 12:
3. Borremans B, Gamble A, Prager K, Helman SK, McClain AM, Cox C, Savage V, Lloyd-Smith JO Quantifying antibody kinetics and RNA detection during early-phase SARS-CoV-2 infection by time since symptom onset. *eLife* 9:
4. Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, Reinisch W, Narula N (2020) Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 15:
5. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y (2020) Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 34:e23618
6. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, Beuschlein F, Boehm BO (2020) The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res* 52:257–263
7. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S (2018) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017: S3-Leitlinie. *Pneumologie* 72:15–63
8. de Azevedo KPM, de Oliveira VH, de Medeiros GCBS, Mata AN de S, García DÁ, Martínez DG, Leitão JC, Knackfuss MI, Piuvezam G (2020) The Effects of Exercise on BDNF Levels in Adolescents: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 17:
9. de Sousa-Pereira P, Woof JM (2019) IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)* 8:57
10. Deschka M Praxis der Blutentnahme: Ein Leitfaden für medizinisches Fachpersonal.
11. dimdi Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung.
12. divi TISS-28 Score, Hinweise zur Dokumentation.
13. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S (2000) A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research* 87:e1–e9
14. European Commission, Biomarkers for Patient Stratification. URL: [http://ec.europa.eu/research/health/pdf/biomarkers-for-patient-stratification\\_en.pdf#page=5&zoom=auto,-265,240](http://ec.europa.eu/research/health/pdf/biomarkers-for-patient-stratification_en.pdf#page=5&zoom=auto,-265,240) Stand: 15.12.2020

15. e.V DGU Corona: Entstehung und Verbreitung. URL: <https://www.dguv.de/de/praevention/corona/allgemeine-infos/index.jsp> Stand: 09.12.2020
16. Ewig S, Höffken G, Kern W, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70:151–200
17. Gesundheit B für Das offizielle Dashboard zur Impfkampagne Stand: 02.07.2021. URL: <https://impfdashboard.de/>
18. Gressner AM, Arndt T Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.
19. Hafizi S, Dahlbäck B (2006) Gas6 and protein S. *The FEBS Journal* 273:5231–5244
20. Han Y, Yang H (2020) The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol* 10.1002/jmv.25749
21. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G (2020) Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58:1021–1028
22. Herold G Innere Medizin 2018.
23. Hu B, Huang S, Yin L The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* n/a:
24. Janice M Leung, Chen X Yang, Anthony Tam, Tawimas Shaipanich, Tillie-Louise Hackett, Gurpreet K Singhera, Delbert R Dorscheid, Don D Sin ACE-2 expression in the small airwayepithelia of smokers and COPD patients:implications for COVID-19.
25. Jung JH, Jeong HS, Choi SJ, Song GG, Kim J-H, Lee TH, Han Y (2020) Associations between interleukin 18 gene polymorphisms and susceptibility to vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 37:203–211
26. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Gastmeier P, Wepler M, Westhoff M, Pfeifer M, Rabe KF, Böttiger BW, Weinmann-Menke J, Kersten A, Haase R, Marx G, Karagiannidis C S2k-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 52
27. Lang H (2012) Zentralvenöse Zugänge - So bringen Sie den Katheter zum Herzen. *Lege artis* 2:182–187
28. Lee JJ, Rosenberg HF, Herausgeber (2013) Chapter 13 - Eosinophils in Human Disease. Academic Press, Boston.
29. Li J, Ran Q, Xu B, Luo X, Song S, Xu D, Zhang X (2020) Role of CD25 expression on prognosis of acute myeloid leukemia: A literature review and meta-analysis. *PLoS One* 15:
30. Li X, Cui W, Hull L, Wang L, Yu T, Xiao M (2020) IL-18 binding protein (IL-18BP) as a novel radiation countermeasure after radiation exposure in mice. *Sci Rep* 10:
31. Li Y, Wang S, Zhang D, Xu X, Yu B, Zhang Y (2019) The association of functional polymorphisms in genes expressed in endothelial cells and smooth muscle cells with the myocardial infarction. *Hum Genomics* 13:
32. Löffler G Basiswissen Biochemie.

33. Malaquias MAS, Gadotti AC, Motta-Junior J da S, Martins APC, Azevedo MLV, Benevides APK, César-Neto P, Panini do Carmo LA, Zeni RC, Raboni SM, Fonseca AS, Machado-Souza C, Moreno-Amaral AN, de Noronha L (2020) The role of the lectin pathway of the complement system in SARS-CoV-2 lung injury. *Translational Research*
34. Moureau NL (2004) Drawing blood through a central venous catheter. *Nursing2021* 34:28
35. Müller C *Klinikleitfaden für alle Stationen*. Urban & Fischer 2008
36. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M (2018) Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 38:1363–1383
37. P. Hien *Praktische Pneumologie*.
38. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K (2011) Carbonic anhydrase-9 expression in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268:661–670
39. Richter MJ, Tiede SL, Sommer N, Schmidt T, Seeger W, Ghofrani HA, Schermuly R, Gall H (2016) Circulating Angiopoietin-1 Is Not a Biomarker of Disease Severity or Prognosis in Pulmonary Hypertension. *PLoS One* 11:
40. Singh HD, Otano I, Rombouts K, Singh KP, Peppas D, Gill US, Böttcher K, Kennedy PTF, Oben J, Pinzani M, Walczak H, Fusai G, Rosenberg WMC, Maini MK (2017) TRAIL regulatory receptors constrain human hepatic stellate cell apoptosis. *Sci Rep* 7:
41. tagesschau.de Erster Coronavirus-Fall in Deutschland bestätigt. URL: <https://www.tagesschau.de/inland/coronavirus-deutschland-erster-fall-101.html> Stand: 09.12.2020
42. Tajima Y, Tsuruta M, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishida T, Yahagi M, Makino A, Koishikawa K, Akimoto S, Sin DD, Kitagawa Y (2020) Association of surfactant protein D with pulmonary metastases from colon cancer. *Oncol Lett* 20:
43. Thomas P, Forse RA, Bajenova O (2011) Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hnRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver. *Clin Exp Metastasis* 28:923–932
44. Ulhaq ZS, Soraya GV (2020) Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect* 50:382–383
45. Vosteen K-H (1992) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Unfallchirurgie* 18:55–56
46. Wallace M, Hashim YZH-Y, Wingfield M, Culliton M, McAuliffe F, Gibney MJ, Brennan L (2010) Effects of menstrual cycle phase on metabolomic profiles in premenopausal women. *Human Reproduction* 25:949–956
47. Walther B (2019) Boxplot interpretieren. URL: <https://www.bjoernwalther.com/boxplot-interpretieren/> Stand: 21.12.2020
48. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ (2020) Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology* 108:17–41

49. Wilhelm W Praxis der Intensivmedizin. Springer
50. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Kelly TCJ, 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 cases of coronavirus disease 2019. medRxiv 2020.03.05.20030502
51. World Health Organization Lagebericht WHO 7. Dezember bis 14. Dezember 2020.
52. Wu R, Liu Y, Yan R, Liu X, Duan L (2020) Assessment of EN-RAGE, sRAGE and EN-RAGE/sRAGE as potential biomarkers in patients with autoimmune hepatitis. Journal of Translational Medicine 18:384
53. Yamaguchi Y, Okabe K, Miyanari N, Matsmura F, Ichiguchi O, Akizuki E, Matsuda T, Liang J, Ohshiro H, Miyayama Y, Yamada S, Mori K, Ogawa M (1998) TUMOR NECROSIS FACTOR- $\beta$  IS ASSOCIATED WITH THYMIC APOPTOSIS DURING ACUTE REJECTION. Transplantation 66:894–902
54. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science 367:1444–1448
55. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng X, Peng N, Song J, Xu M (2020) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. Vasa 49:141–146
56. (2016) Association of vitamin D-binding protein variants with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.
57. (2020) Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleKomprimierungLeerspalten&levelindex=1&levelid=1607937078979&downloadname=23211-0004#abreadcrumb> Stand: 14.12.2020
58. Ausbruch der Coronavirus-Krankheit (COVID-19). URL: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> Stand: 09.12.2020
59. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit 11.03.2020. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-11-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-11-de.pdf?__blob=publicationFile) Stand: 09.12.2020
60. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int> Stand: 13.12.2020
61. RKI-Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=93914C3630F4489121BB39FB6B153804.internet101?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=93914C3630F4489121BB39FB6B153804.internet101?nn=13490888) Stand: 09.12.2020
62. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Stand: 13.12.2020
63. Braun J, Müller-Wieland D., Basislehrbuch Innere Medizin (6 A.)
64. Duden | Metabolit | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Herkunft. URL: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Metabolit> Stand: 15.12.2020

65. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html;jsessionid=8E62815655AA0B0939AE3455729B52C6.internet061](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=8E62815655AA0B0939AE3455729B52C6.internet061) Stand: 11.12.2020
66. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases.
67. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorische Insuffizienz. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-021I\\_S3\\_Invasive\\_Beatmung\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021I_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf) Stand: 09.12.2020
68. Dokumentationsvorgaben zur Erfassung der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung. 4
69. CustomMAP Builder Builder. URL: <https://myriadrbm.com/products-services/custom-map/> Stand: 14.12.2020
70. Myriad RBM, 3300 Duval Rd., Austin, Texas, USA.
71. InflammationMAP® v. 1.1. URL: <https://myriadrbm.com/products-services/humanmap-services/inflammationmap/> Stand: 14.12.2020
72. Interpretieren der wichtigsten Ergebnisse für Kruskal-Wallis-Test. URL: <https://support.minitab.com/de-de/minitab/19/help-and-how-to/statistics/nonparametrics/how-to/kruskal-wallis-test/interpret-the-results/key-results/> Stand: 21.12.2020
73. Kapitel 34 Boxplots und Fehlerbalken - PDF Free Download. URL: <https://docplayer.org/13593432-Kapitel-34-boxplots-und-fehlerbalken.html> Stand: 17.12.2020
74. Kruskal-Wallis-Test. Universität Zürich URL: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html#3.2.\\_Ergebnisse\\_des\\_Kruskal-Wallis-Tests](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html#3.2._Ergebnisse_des_Kruskal-Wallis-Tests) Stand: 21.12.2020
75. Identical or Overlapping Sequences in the Primary Structure of Human  $\hat{\pm}2$ -Macroglobulin Are Responsible for the Binding of Nerve Growth Factor- $\hat{I}^2$ , Platelet-derived Growth Factor-BB, and Transforming Growth Factor- $\hat{I}^{2*}$  | Elsevier Enhanced Reader.
76. Praktische Labordiagnostik : Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie. 1
77. Genomic Organization and Biological Characterization of the Novel Human CC Chemokine DC-CK-1/PARC/MIP-4/SCYA18 | Elsevier Enhanced Reader.

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung ARDS mit Letalität [22].....	11
Tabelle 2: nosokomiale Pneumonie Kriterien [7].....	15
Tabelle 3: Definition des ARDS [67] .....	16
Tabelle 4: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11].....	18
Tabelle 5: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11].....	18
Tabelle 6: Tabelle zur Bestimmung des SAP-Scores [11].....	19
Tabelle 7: Tabelle zur Berechnung des TISS-28 [11] .....	19
Tabelle 8: Verstorbene Patienten .....	24
Tabelle 9: Signifikanzwerte und Median Gesund-COVID.....	25
Tabelle 10: Signifikanzwerte und Median Gesund-Pneumonie.....	27
Tabelle 11: Signifikanzwerte und Mediane COVID-Pneumonie .....	29
Tabelle 12: Mittelwerte der SAP- und TIS-Scores.....	32
Tabelle 13: Korrelation Intensiv-Scores SAPS und TISS bei Pneumonie-Patienten .....	33
Tabelle 14: Korrelation Intensiv-Scores SAPS und TISS bei COVID-19 Patienten .....	34
Tabelle 15: Zytokine, die bei den verstorbenen Patienten signifikant höher waren als bei den Überlebenden.....	36
Tabelle 16: Zytokine, die bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger waren als bei den Überlebenden.....	37
Tabelle 17: Erkrankungsschwere bei Aufnahme von COVID-19-Patienten, signifikant höhere Werte bei den kritischen Kranken .....	41
Tabelle 18: Erkrankungsschwere bei Aufnahme von COVID-19-Patienten, signifikant niedrigere Werte bei den kritischen Kranken .....	42
Tabelle 19: Vergleich der Werte von Outcome und Erkrankungsschwere, signifikant höhere Werte .....	46
Tabelle 20: Vergleich der Werte von Outcome und Erkrankungsschwere, signifikant niedrigere Werte .....	47
Tabelle 21: Werte, die nur bei den Verstorbenen Patienten erhöht bzw. erniedrigt waren ....	47
Tabelle 22: Aufführung aller in der Studie eingeschlossenen Zytokine mit ihrer Funktion .....	69
Tabelle 23: Aufführung aller Zytokine mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich .....	75

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Säulendiagramm von Corona-Fällen weltweit bis zum 11. März 2020 [59].....	5
Abbildung 2: Säulendiagramm der an Corona Verstorbenen bis zum 11. März 2020 [59] .....	6
Abbildung 3: Säulendiagramm der bestätigten Corona-Fälle vom 7. bis zum 13. Dezember 2020 [51] .....	6
Abbildung 4: Säulendiagramm der an Corona Verstorbenen zwischen dem 7. und dem 13. Dezember [51].....	7
Abbildung 5: Anzahl der verstorbenen Personen mit Pneumonie in Deutschland im Jahr 2019 [57].....	9
Abbildung 6: Balkendiagramm der Häufigkeiten der drei verschiedenen Gruppen.....	23
Abbildung 7: Boxplot von B2M zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID.....	30
Abbildung 8: Boxplot von NSE zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID.....	30
Abbildung 9: Boxplot von CRP zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID.....	31
Abbildung 10: Boxplot von SCF zum Vergleich der drei Gruppen: Gesund, Pneumonie und COVID.....	31
Abbildung 11: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-6 .....	38
Abbildung 12: Fehlerbalken der Mittelwerte von FAS .....	38
Abbildung 13: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-8 .....	39
Abbildung 14: Fehlerbalken der Mittelwerte von MCP-1 .....	39
Abbildung 15: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-6 .....	43
Abbildung 16: Fehlerbalken der Mittelwerte von IL-8 .....	43
Abbildung 17: Fehlerbalken der Mittelwerte von MCP-1 .....	44
Abbildung 18: Fehlerbalken der Mittelwerte von HGF .....	44
Abbildung 19: Fehlerbalken der Mittelwerte von BDNF.....	45

## 6.4 Abkürzungsverzeichnis

A2Macro	Alpha-2-Macroglobulin
AAT	Alpha-1-Antitrypsin
ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
AFP	Alpha-Fetoprotein
ANG-1	Angiopoeitin-1
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AXL	AXL Rezeptor Tyrosin Kinase
B2M	Beta-2-Microglobulin
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
bzw.	beziehungsweise
C3	Komplement C3
CA-125	Cancer Antigen 125
CA-19-9	Cancer Antigen 19-9
CA-9	Carbonic anhydrase 9
CAP	community-acquired pneumonia
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COVID-19	Coronavirus disease 19
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EN-RAGE	Extracellular newly identified receptor for advanced glycation end products binding protein
FAS	FASLG Rezeptor
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRTN	Ferritin
g	Gramm
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
H <sub>2</sub> O	Wasser
HAP	hospital-acquired pneumonia
HCC-4	Chemokine CC-4
hCG	Human Chorionic Gonadotropin beta
HGF	Hepatocyte Growth Factor
ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	Interferon

IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
L	Liter
Lp(a)	Apolipoprotein(a)
MCP	Monocyte Chemotactic Protein
mg	Milligram
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
mL	Milliliter
mmhg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
ng	Nanogramm
NSE	Neuron-Specific Enolase
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PARC	Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine
PCR	Polymerasekettenreaktion
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pg	Pikogramm
pH	potentia Hydrogenii
RANTES	T-Cell Specific Protein Rantes
RNA	Ribonukleinsäure
SAPS	Simplified acute physiology score
SAP	Serum Amyloid P-Component
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCF	Stem Cell Factor
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SP-D	Pulmonary surfactant-associated protein D
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TISS	Therapeutiv intervention scoring system
TNF	Tumor necrosis factor
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor 2
TRAIL-R3	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand Receptor 3
u.a.	Unter anderem

ug	Mikrogramm
v.a.	Vor allem
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VDBP	Vitamin-D-binding protein
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vWF	von Willebrand Faktor
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## 7. Anhang

### 7.1 Zytokine und Biomarker mit Funktion

Zytokine	Funktion
Adiponectin	Steigerung der Insulinempfindlichkeit [32]
AAT	Akute-Phase-Protein [32]
A2Macro	Träger von Wachstumsfaktoren und Hemmung von Proteinase [75]
AFP	Entdeckung und Verlaufsbeurteilung von Leberzellkarzinomen und Keimzelltumoren des Hodens und Ovars [18]
ANG-1	Wachstumsfaktoren, antiinflammatorische Signaltransduktion [39]
Lp(a)	Apolipoproteine machen Lipide transportfähig [32]
AXL	Tyrosin-Kinase-Rezeptor, Zellüberleben, Phagozytose [19]
B2M	Expression durch das lymphatische System bei Entzündungen, Immunkrankheiten und viralen Infektionen [18]
BDNF	Moduliert die Kognition, Neuroplastizität, Angiogenese und die neuronale Konnektivität [8]
CA-125	Bei Ovariakarzinom, Karzinome des Gastrointestinaltrakts, der Lunge oder Brust sowie bei entzündlichen Prozessen im Bereich der Adenexe [18]
CA-19-9	Verschiedene Karzinome des Gastrointestinaltrakts, Pankreas- und hepatobiliäres Karzinom und von Adenokarzinomen anderer Genese [18]
CA-9	pH-Regulierung, wird von verschiedenen soliden Tumoren exprimiert [38]
CEA	Verursacht die Aktivierung und Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, Kolonkarzinom [18,43]
HCC-4	Chemokin für Monozyten und dendritische Zellen [18]
C3	Akute-Phase-Protein [32]
CRP	Akute-Phase-Protein [32]
Decorin	Steuerung der Fibrillogenese der Kollagene [18]
EN-RAGE	Kalzium-bindendes proinflammatorisches Protein [52]
Eotaxin	Starkes Chemokin für Eosinophilen [28]

Zytokine	Funktion
Faktor VII	Faktor VII gehört zum extravaskulären Blutgerinnungssystem [32]
FAS	Bestandteil der Apoptoseinduktion [18]
FRTN	Ferritin wird als Eisenspeicher-Protein bezeichnet [32]
Fibrinogen	Akute-Phase-Proteine, Adhäsivprotein von Fibronectin, vWF, Thrombin, Heparin und Calciumionen [32]
GM-CSF	Aktivierung von Granulozyten, Monozyten und antigenpräsentierenden Zellen [76]
Haptoglobin	Ist im Blut das Transportprotein für Hämoglobin und somit ein Hämolyseparameter [32].
HGF	Induziert die Mitogenese verschiedener epithelialer Zellen, stimuliert die zelluläre Motilität und weist angiogenetische und antiapoptotische Wirkungen auf [18]
hCG	Wird von der Plazenta während der Schwangerschaft gebildet und tritt vermehrt bei Trophoblastentumore auf [18]
IgA	Synthese in den B-Zellen, Schutz gegenüber eindringenden Krankheitserregern [9,18]
IgM	Immunglobulin der Primärantwort auf Infektionen, zur Agglutination der Erreger und Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems [18]
ICAM-1	Aktivierung von Lymphozyten, Adhäsionsmolekül [18]
IFN gamma	Aktivierung von Makrophagen, hemmen sämtliche Stadien der Virusreplikation [32].
IL-1 alpha	Proinflammatorisches Wirkungsspektrum [18]
IL-1 beta	Proinflammatorisches Wirkungsspektrum [18]
IL-1 ra	Blockiert IL-1 Rezeptoren und wirkt somit als natürlicher Entzündungshemmer [36]
IL-2	Aktivierung von T-Zellen [29]
IL-3	Immunmodulatorische Zytokin, wichtiger Stimulator der T- Zelldifferenzierung [32].
IL-4	Antiinflammatorisches und immunmodulatorisches Zytokin und an der Bildung von Immunglobulinen beteiligt [32]
IL-5	An der Bildung von Immunglobulinen beteiligt [32]

Zytokine	Funktion
IL-6	Proinflammatorisches, antiinflammatorisches und immunmodulatorisches Zytokin [32]
IL-7	Immunmodulatorisches Zytokin [32]
IL-8	Ist ein Chemokin und damit wesentlich an der Entzündungsreaktion beteiligt [32]
IL-10	Antiinflammatorisches Zytokin[32]
IL-12 p40	Proinflammatorisches Zytokin [18]
IL-12 p70	Proinflammatorisches Zytokin [18]
IL-17	Entzündungsauslöser [4]
IL-18	Vermittelt die T-Helfer polarisierte Immunantwort und fördert Entzündung durch Steigerung der Produktion von TNF alpha und IFN gamma [25]
IL-18bp	Antagonist von IL-18 [30]
MIP-alpha	Chemokin [18]
MIP-beta	Chemokin [18]
MMP	Matrix-Metalloproteinasen werden auch als Kollagenasen bezeichnet und sind für den Abbau von Kollagen verantwortlich [32]
MCP-1	Chemokin für Lymphozyten und Monozyten[18]
Myoglobin	Myoglobin ist strukturhomolog zu einer Hämoglobinuntereinheit und ist das sauerstoffspeichernde Protein einer Muskelzelle [32]
NSE	Kommt in Neuronen des Gehirns und im endokrinen Gewebe vor, besonders in den APUD-Zellen im Darm, der Lunge und endokrinen Organen und sind v.a. bei neuroendokrinen Tumoren gefragt [18]
PAI-1	Negative Rückkopplung zur Fibrinolyse mit Hemmung der Gerinnung [55]
PECAM-1	Führt zur Haftung von Leukozyten am Endothel [31]
PARC	Chemokin für Lymphozyten [77]
SP-D	Reduziert die Oberflächenspannung der Lunge, beteiligt an der Immun- und Entzündungsregulation der Lunge [42]

Zytokine	Funktion
SAP	Akute-Phase-Protein, Opsonierung und Komplementaktivierung [2]
SCF	Hämatologischer Wachstums- und Überlebensfaktor, zudem wird die Mastzellendifferenzierung, die Ausreifung der prä-B-Zellen und der NK-Zellen reguliert [18]
RANTES	Chemokin für T-Lymphozyten [18]
TBG	Das Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) transportiert die schlecht wasserlöslichen Schilddrüsenhormone [32].
TIMP-1	Inhibitor der MMPs [18]
TRAIL-R3	Schützt vor der Apoptose einer Zelle [40]
TNF alpha	Proinflammatorisch, Aktivierung von Makrophagen [32]
TNF beta	Einfluss auf Immunantwort [53]
TNFR2	Löslicher Rezeptor von TNF alpha [18]
VCAM-1	Adhäsionsmolekül auf Endothelzellen bei Entzündungsprozessen [18]
VEGF	Wachstumsfaktor [18]
VDBP	Antiinflammatorische und immunmodulatorische Funktionen [56]
vWF	Primäre Blutstillung, vermittelt die Adhäsion von Blutplättchen an das geschädigte Gefäßendothel und fördert die Adhäsion der Plättchen untereinander [18]

**Tabelle 22: Aufführung aller in der Studie eingeschlossenen Zytokine mit ihrer Funktion**

## 7.2 Statistische Aufführung der Zytokine und Biomarker

			Standard-			
			Mittelwert	abweichung	Median	Bereich
Albumin_ven [g/l]	3 Gruppen	Gesund	N=33,16	N=4,84	N=33,00	N=17,00
		Pneumonie	N=27,96	N=8,45	N=28,00	N=43,00
		COVID	N=32,49	N=9,97	N=33,00	N=50,00
Gesamteiweiß_ven [g/l]	3 Gruppen	Gesund	N=51,36	N=8,13	N=51,00	N=32,00
		Pneumonie	N=50,83	N=13,44	N=50,00	N=72,00
		COVID	N=57,86	N=11,11	N=59,00	N=61,00
Adiponectin_ven	3 Gruppen	Gesund	N=5,31	N=2,23	N=5,35	N=9,30
		Pneumonie	N=6,40	N=3,75	N=5,40	N=12,20
		COVID	N=6,77	N=4,68	N=5,30	N=18,80
AAT_ven	3 Gruppen	Gesund	N=1,85	N=,58	N=1,80	N=2,16
		Pneumonie	N=3,41	N=1,47	N=3,20	N=5,70
		COVID	N=3,03	N=1,12	N=2,90	N=4,50
A2Macro_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,50	N=,71	N=2,50	N=3,60
		Pneumonie	N=2,77	N=1,34	N=2,30	N=4,70
		COVID	N=2,11	N=,60	N=2,10	N=2,41
Lp(a)_ven	3 Gruppen	Gesund	N=257,55	N=349,74	N=94,50	N=1142,70
		Pneumonie	N=295,70	N=319,85	N=199,00	N=1234,00
		COVID	N=153,74	N=227,57	N=76,00	N=1177,00
B2M_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,91	N=1,49	N=2,60	N=7,60
		Pneumonie	N=9,57	N=6,72	N=7,60	N=30,70
		COVID	N=5,45	N=5,12	N=4,30	N=27,70
BDNF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=11,78	N=4,53	N=12,50	N=17,30
		Pneumonie	N=4,76	N=2,86	N=5,10	N=11,98
		COVID	N=10,41	N=7,64	N=8,90	N=30,90
CRP_ven	3 Gruppen	Gesund	N=43,10	N=68,68	N=11,50	N=278,55
		Pneumonie	N=242,22	N=177,66	N=210,00	N=623,00
		COVID	N=189,81	N=160,24	N=172,00	N=570,12
C3_ven	3 Gruppen	Gesund	N=1,21	N=,39	N=1,10	N=1,30
		Pneumonie	N=1,38	N=,57	N=1,30	N=2,43
		COVID	N=1,36	N=,39	N=1,40	N=1,73
EN-RAGE_ven	3 Gruppen	Gesund	N=250,77	N=238,82	N=175,50	N=1077,00
		Pneumonie	N=950,57	N=735,47	N=753,00	N=3032,00
		COVID	N=871,77	N=742,15	N=707,00	N=2838,00
Eotaxin-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=154,58	N=97,32	N=133,00	N=311,00
		Pneumonie	N=177,61	N=154,35	N=116,00	N=483,00
		COVID	N=169,20	N=144,05	N=130,00	N=505,00

Factor VII_ven	3 Gruppen	Gesund	N=290,96	N=113,83	N=290,50	N=438,00
		Pneumonie	N=355,09	N=153,78	N=361,00	N=603,00
		COVID	N=338,37	N=123,15	N=365,00	N=510,00
FRTN_ven	3 Gruppen	Gesund	N=1439,23	N=2186,72	N=813,50	N=10037,00
		Pneumonie	N=2236,35	N=2322,76	N=1470,00	N=9266,00
		COVID	N=2904,20	N=3793,02	N=1140,00	N=14858,00
Fibrinogen_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,01	N=,01	N=,01	N=,03
		Pneumonie	N=,04	N=,04	N=,03	N=,22
		COVID	N=,03	N=,02	N=,03	N=,12
GM-CSF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=9,38	N=1,96	N=9,00	N=10,00
		Pneumonie	N=9,52	N=2,50	N=9,00	N=12,00
		COVID	N=9,77	N=4,56	N=9,00	N=27,00
Haptoglobin_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,29	N=1,78	N=1,35	N=6,24
		Pneumonie	N=5,46	N=4,44	N=3,80	N=16,61
		COVID	N=4,03	N=2,74	N=3,10	N=12,88
IgA_ven	3 Gruppen	Gesund	N=3,33	N=1,63	N=3,35	N=6,44
		Pneumonie	N=4,76	N=2,96	N=4,20	N=11,35
		COVID	N=3,31	N=1,86	N=3,00	N=7,70
IgM_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,22	N=1,02	N=2,15	N=4,86
		Pneumonie	N=3,46	N=2,05	N=3,00	N=7,90
		COVID	N=3,49	N=1,93	N=2,90	N=9,90
ICAM-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=92,15	N=48,07	N=79,50	N=213,00
		Pneumonie	N=199,61	N=94,10	N=187,00	N=302,00
		COVID	N=145,60	N=135,25	N=108,00	N=684,00
IFN-gamma_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,62	N=,61	N=2,50	N=3,10
		Pneumonie	N=2,50	N=,00	N=2,50	N=,00
		COVID	N=3,92	N=5,65	N=2,50	N=29,50
IL-1 alpha_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,00	N=,00	N=,00	N=,00
		Pneumonie	N=,00	N=,00	N=,00	N=,00
		COVID	N=,00	N=,00	N=,00	N=,00
IL-1 beta_ven	3 Gruppen	Gesund	N=8,19	N=3,55	N=7,60	N=11,05
		Pneumonie	N=11,01	N=4,17	N=11,00	N=18,05
		COVID	N=10,44	N=3,32	N=11,00	N=15,05
IL-1ra_ven	3 Gruppen	Gesund	N=490,46	N=1082,59	N=169,50	N=4137,00
		Pneumonie	N=599,91	N=826,69	N=397,00	N=4097,00
		COVID	N=600,11	N=500,50	N=413,00	N=1793,00
IL-2_ven	3 Gruppen	Gesund	N=26,60	N=5,59	N=25,50	N=28,50
		Pneumonie	N=27,26	N=8,44	N=25,50	N=40,50
		COVID	N=25,50	N=,00	N=25,50	N=,00

IL-3_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,00	N=,01	N=,00	N=,03
		Pneumonie	N=,00	N=,00	N=,00	N=,01
		COVID	N=,00	N=,00	N=,00	N=,00
IL-4_ven	3 Gruppen	Gesund	N=29,50	N=,00	N=29,50	N=,00
		Pneumonie	N=29,50	N=,00	N=29,50	N=,00
		COVID	N=29,50	N=,00	N=29,50	N=,00
IL-5_ven	3 Gruppen	Gesund	N=5,83	N=1,67	N=5,50	N=8,50
		Pneumonie	N=7,15	N=6,32	N=5,50	N=29,50
		COVID	N=5,50	N=,00	N=5,50	N=,00
IL-6_ven	3 Gruppen	Gesund	N=22,00	N=42,16	N=2,85	N=187,15
		Pneumonie	N=46,05	N=63,69	N=25,00	N=238,15
		COVID	N=108,16	N=274,12	N=16,00	N=1317,15
IL-7_ven	3 Gruppen	Gesund	N=33,73	N=13,92	N=31,00	N=71,00
		Pneumonie	N=31,00	N=,00	N=31,00	N=,00
		COVID	N=31,00	N=,00	N=31,00	N=,00
IL-8_ven	3 Gruppen	Gesund	N=42,79	N=48,34	N=23,00	N=205,10
		Pneumonie	N=99,22	N=90,25	N=57,00	N=378,00
		COVID	N=63,10	N=59,64	N=41,00	N=250,60
IL-10_ven	3 Gruppen	Gesund	N=25,19	N=37,41	N=8,50	N=145,00
		Pneumonie	N=20,65	N=15,43	N=13,00	N=57,00
		COVID	N=20,23	N=17,53	N=16,00	N=62,00
IL-12p40_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,59	N=,30	N=,57	N=1,30
		Pneumonie	N=,75	N=,28	N=,70	N=1,10
		COVID	N=,69	N=,25	N=,70	N=1,09
IL-12p70_ven	3 Gruppen	Gesund	N=21,50	N=,00	N=21,50	N=,00
		Pneumonie	N=21,50	N=,00	N=21,50	N=,00
		COVID	N=21,50	N=,00	N=21,50	N=,00
IL-17_ven	3 Gruppen	Gesund	N=1,58	N=1,08	N=1,30	N=5,20
		Pneumonie	N=2,00	N=1,47	N=1,30	N=5,20
		COVID	N=1,81	N=1,23	N=1,30	N=5,30
IL-18_ven	3 Gruppen	Gesund	N=332,48	N=296,96	N=245,50	N=1510,50
		Pneumonie	N=936,50	N=899,38	N=681,00	N=4120,50
		COVID	N=855,40	N=856,85	N=524,00	N=4445,00
MIP-1 alpha_ven	3 Gruppen	Gesund	N=26,81	N=15,23	N=18,00	N=41,00
		Pneumonie	N=60,00	N=45,31	N=59,00	N=213,00
		COVID	N=29,09	N=17,40	N=18,00	N=47,00
MIP-1 beta_ven	3 Gruppen	Gesund	N=401,35	N=286,85	N=343,00	N=1218,00
		Pneumonie	N=686,78	N=967,84	N=407,00	N=4850,00
		COVID	N=573,54	N=375,79	N=447,00	N=1430,00

MMP-3_ven	3 Gruppen	Gesund	N=7,37	N=6,82	N=5,65	N=34,63
		Pneumonie	N=20,20	N=16,47	N=13,00	N=53,06
		COVID	N=8,66	N=6,57	N=6,40	N=32,38
MMP-9_ven	3 Gruppen	Gesund	N=35,50	N=14,18	N=40,00	N=37,00
		Pneumonie	N=46,57	N=16,74	N=47,00	N=61,00
		COVID	N=38,74	N=15,29	N=40,00	N=59,00
MCP-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=473,83	N=307,33	N=410,00	N=1472,50
		Pneumonie	N=957,74	N=843,02	N=629,00	N=3016,00
		COVID	N=1274,91	N=1674,56	N=539,00	N=6945,00
Myoglobin_ven	3 Gruppen	Gesund	N=108,69	N=87,71	N=77,00	N=236,00
		Pneumonie	N=179,96	N=74,73	N=205,00	N=190,00
		COVID	N=109,31	N=93,73	N=70,00	N=240,00
PAI-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=217,85	N=116,58	N=185,00	N=411,00
		Pneumonie	N=253,41	N=125,75	N=231,50	N=482,00
		COVID	N=353,60	N=199,50	N=310,00	N=882,00
PARC_ven	3 Gruppen	Gesund	N=187,85	N=159,87	N=156,00	N=890,00
		Pneumonie	N=319,52	N=249,93	N=276,00	N=1234,00
		COVID	N=229,69	N=143,22	N=185,00	N=490,00
SAP_ven	3 Gruppen	Gesund	N=15,38	N=4,75	N=15,00	N=16,90
		Pneumonie	N=24,17	N=10,71	N=20,00	N=45,00
		COVID	N=20,63	N=6,05	N=21,00	N=24,00
SCF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=438,98	N=179,17	N=413,00	N=967,50
		Pneumonie	N=966,04	N=471,68	N=925,00	N=2134,00
		COVID	N=563,67	N=245,72	N=510,00	N=1257,50
RANTES_ven	3 Gruppen	Gesund	N=26,43	N=15,34	N=21,00	N=57,70
		Pneumonie	N=16,88	N=11,26	N=16,00	N=37,59
		COVID	N=20,62	N=10,10	N=19,00	N=35,10
TBG_ven	3 Gruppen	Gesund	N=44,19	N=9,32	N=43,50	N=32,00
		Pneumonie	N=48,52	N=13,59	N=47,00	N=47,00
		COVID	N=45,29	N=13,82	N=41,00	N=59,00
TIMP-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=298,27	N=197,69	N=214,50	N=721,00
		Pneumonie	N=474,87	N=144,49	N=472,00	N=519,00
		COVID	N=404,03	N=235,71	N=367,00	N=1114,00
TNF-alpha_ven	3 Gruppen	Gesund	N=31,79	N=21,87	N=27,50	N=111,50
		Pneumonie	N=27,50	N=,00	N=27,50	N=,00
		COVID	N=29,70	N=9,27	N=27,50	N=46,50
TNF-beta_ven	3 Gruppen	Gesund	N=24,52	N=5,20	N=23,50	N=26,50
		Pneumonie	N=23,50	N=,00	N=23,50	N=,00
		COVID	N=24,26	N=4,48	N=23,50	N=26,50
TNFR2_ven	3 Gruppen	Gesund	N=110,88	N=479,25	N=13,50	N=2453,90
		Pneumonie	N=64,48	N=40,42	N=49,00	N=143,00
		COVID	N=34,87	N=41,84	N=24,00	N=226,00

VCAM-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=947,04	N=347,50	N=927,50	N=1517,00
		Pneumonie	N=1568,09	N=681,92	N=1510,00	N=2955,00
		COVID	N=1291,77	N=564,66	N=1230,00	N=2130,00
VEGF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=313,23	N=224,58	N=237,00	N=1038,00
		Pneumonie	N=421,70	N=300,27	N=371,00	N=1218,00
		COVID	N=486,40	N=292,54	N=423,00	N=1152,00
VDBP_ven	3 Gruppen	Gesund	N=250,31	N=84,33	N=258,00	N=288,00
		Pneumonie	N=283,70	N=124,98	N=268,00	N=541,00
		COVID	N=281,37	N=96,18	N=278,00	N=433,00
vWF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=343,92	N=147,60	N=345,00	N=556,00
		Pneumonie	N=575,35	N=219,05	N=529,00	N=950,00
		COVID	N=440,06	N=238,26	N=449,00	N=1167,00
AFP_ven	3 Gruppen	Gesund	N=14,28	N=69,49	N=,49	N=354,51
		Pneumonie	N=,83	N=,75	N=,49	N=2,91
		COVID	N=,56	N=,25	N=,49	N=1,21
ANG-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=36,12	N=14,44	N=37,00	N=53,00
		Pneumonie	N=32,79	N=18,57	N=27,00	N=71,90
		COVID	N=41,96	N=20,06	N=39,00	N=107,50
AXL_ven	3 Gruppen	Gesund	N=7,36	N=3,17	N=7,25	N=13,35
		Pneumonie	N=10,66	N=4,85	N=10,00	N=23,51
		COVID	N=7,31	N=4,32	N=6,00	N=22,10
CA-125_ven	3 Gruppen	Gesund	N=10,53	N=19,36	N=3,05	N=73,95
		Pneumonie	N=35,70	N=41,75	N=15,00	N=183,95
		COVID	N=7,07	N=7,48	N=3,05	N=31,95
CA-19-9_ven	3 Gruppen	Gesund	N=47,28	N=102,82	N=17,00	N=400,35
		Pneumonie	N=33,14	N=54,43	N=14,00	N=259,35
		COVID	N=22,22	N=35,34	N=9,40	N=196,35
CA-9_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,35	N=,45	N=,20	N=1,96
		Pneumonie	N=,53	N=,41	N=,50	N=1,76
		COVID	N=,34	N=,30	N=,25	N=1,36
CEA_ven	3 Gruppen	Gesund	N=1,99	N=4,83	N=,82	N=24,76
		Pneumonie	N=3,84	N=4,57	N=2,20	N=19,76
		COVID	N=2,20	N=1,92	N=1,50	N=6,66
HCC-4_ven	3 Gruppen	Gesund	N=4,26	N=1,66	N=4,15	N=5,80
		Pneumonie	N=5,93	N=1,89	N=7,20	N=6,00
		COVID	N=3,04	N=1,88	N=2,40	N=6,34
Decorin_ven	3 Gruppen	Gesund	N=2,26	N=,95	N=1,95	N=3,30
		Pneumonie	N=3,21	N=1,07	N=2,90	N=4,10
		COVID	N=2,58	N=1,28	N=2,20	N=5,34

FAS_ven	3 Gruppen	Gesund	N=29,82	N=19,59	N=23,00	N=92,60
		Pneumonie	N=66,26	N=30,68	N=70,00	N=103,00
		COVID	N=43,70	N=104,29	N=21,00	N=628,60
HGF_ven	3 Gruppen	Gesund	N=9,99	N=4,77	N=9,35	N=19,80
		Pneumonie	N=36,75	N=38,50	N=23,00	N=189,80
		COVID	N=31,04	N=49,00	N=13,00	N=212,52
hCG_ven	3 Gruppen	Gesund	N=3,19	N=4,52	N=2,15	N=22,85
		Pneumonie	N=2,90	N=1,78	N=2,15	N=6,45
		COVID	N=3,63	N=4,61	N=2,15	N=25,85
IL-18bp_ven	3 Gruppen	Gesund	N=11,92	N=4,54	N=11,50	N=14,80
		Pneumonie	N=23,61	N=10,44	N=22,00	N=35,00
		COVID	N=20,19	N=10,90	N=19,00	N=38,60
MMP-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=13,96	N=9,79	N=12,00	N=46,00
		Pneumonie	N=24,58	N=21,63	N=20,00	N=91,00
		COVID	N=25,55	N=22,59	N=18,00	N=92,80
MMP-7_ven	3 Gruppen	Gesund	N=7,17	N=7,93	N=4,50	N=34,60
		Pneumonie	N=11,81	N=6,73	N=11,00	N=25,10
		COVID	N=7,97	N=6,13	N=6,10	N=28,60
MMP-9, total_ven	3 Gruppen	Gesund	N=869,77	N=475,14	N=804,00	N=1836,00
		Pneumonie	N=899,91	N=418,19	N=978,00	N=1376,00
		COVID	N=1247,29	N=633,29	N=1260,00	N=2334,00
NSE_ven	3 Gruppen	Gesund	N=,59	N=,33	N=,56	N=1,80
		Pneumonie	N=1,03	N=,58	N=,92	N=2,63
		COVID	N=2,11	N=1,33	N=1,70	N=5,31
PECAM-1_ven	3 Gruppen	Gesund	N=54,85	N=14,48	N=53,00	N=62,00
		Pneumonie	N=92,43	N=43,54	N=80,00	N=190,00
		COVID	N=77,23	N=35,13	N=67,00	N=144,00
SP-D_ven	3 Gruppen	Gesund	N=15,71	N=11,00	N=11,00	N=37,20
		Pneumonie	N=73,97	N=69,88	N=53,00	N=309,80
		COVID	N=34,19	N=27,98	N=25,00	N=97,70
TRAIL-R3_ven	3 Gruppen	Gesund	N=6,82	N=3,07	N=6,65	N=13,10
		Pneumonie	N=16,24	N=11,45	N=14,00	N=49,30
		COVID	N=8,61	N=4,50	N=7,50	N=18,70

**Tabelle 23: Aufführung aller Zytokine mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich**

### 7.3 Datenerfassungsbögen

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 1 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

#### Untersuchung der metabolischen Funktion der Lunge

Datenerfassung

Version 10-2018

Item	Erklärung	Wert
Studien ID		
Datum der Abnahme		
Uhrzeit der Abnahme		
Art der Abnahme	1=OP 2=Intensiv	
Diagnose	1=Pneumonie 2=ARDS 4=Andere	
Andere Diagnose	Freitext	
LabID		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 2 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

	Item	Erklärung	Wert	Kommentar
A2	Geschlecht	1=Weiblich,2=Männlich		
A3	GebDat	Geburtsdatum		
A4	Zentrum	1=HOM		
A5	Ethnische Zugehörigkeit	1 Kaukasisch, 2 Türkisch, 3 Asiatisch, 4 Afrikanisch, 5 Andere, 6 keine Angabe		
A6	Größe	in Meter		
A7	Gewicht	in kg		
A12	Tailenumfang	cm		
A13	Hüftumfang	cm		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 3 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

	Komorbiditäten	Hat ein <b>Arzt</b> jemals eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsstörungen bei Ihnen festgestellt?		
A22	Bluthochdruck (Hypertonie)	ja = 1, nein = 0		
A23	Durchblutungsstörungen am Herzen, Verengung der Herzkranzgefäße, Angina Pectoris	ja = 1, nein = 0		
A24	Herzinfarkt	ja = 1, nein = 0		
A25	Schlaganfall	ja = 1, nein = 0		
A26	Krampfadern	ja = 1, nein = 0		
A27	Durchblutungsstörungen an den Beine	ja = 1, nein = 0		
A28	Venenthrombose	ja = 1, nein = 0		
A29	Magenschleimhautentzündung	ja = 1, nein = 0		
A30	Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür, Ulkuskrankheit	ja = 1, nein = 0		
A31	Gallenblasenentzündung oder Gallensteine:	ja = 1, nein = 0		
A32	Leberzirrhose	ja = 1, nein = 0		
A33	Leberentzündung, Hepatitis	ja = 1, nein = 0		
A34	Überfunktion der Schilddrüse	ja = 1, nein = 0		
A35	Unterfunktion der Schilddrüse	ja = 1, nein = 0		
A36	Diabetes ohne Insulinbehandlung	ja = 1, nein = 0		
A37	Diabetes mit Insulinbehandlung	ja = 1, nein = 0		

<b>Lung Metabol CRF</b>	<b>Aufnahme</b>	Seite 4 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

A38	Erhöhung der Blutfette, Cholesterin	ja = 1, nein = 0		
A39	Gicht oder Harnsäureerhöhung	ja = 1, nein = 0		
A40	Blutarmut, Eisenmangel	ja = 1, nein = 0		
A41	Nierenbeckenentzündung	ja = 1, nein = 0		
A42	Nierenkolik	ja = 1, nein = 0		
A43	Krebserkrankung	ja = 1, nein = 0		
A44	Wenn Ja, welche	Text		
A45	Gelenkverschleiß, Arthrose	ja = 1, nein = 0		
A46	Entzündliche Gelenkerkrankung	ja = 1, nein = 0		
A47	Osteoporose	ja = 1, nein = 0		
A48	Migräne	ja = 1, nein = 0		
A49	Epilepsie	ja = 1, nein = 0		
A50	Parkinson	ja = 1, nein = 0		
A51	Multiple Sklerose	ja = 1, nein = 0		
A52	Hirnhautentzündung	ja = 1, nein = 0		
A53	Psychische Erkrankungen	ja = 1, nein = 0		
A54	Hirnleistungsstörungen	ja = 1, nein = 0		
A55	Periphere Polyneuropathie	ja = 1, nein = 0		
A56	Essstörungen	ja = 1, nein = 0		
A57	Alkoholsucht	ja = 1, nein = 0		
A58	Drogensucht	ja = 1, nein = 0		
A59	Allergien	ja = 1, nein = 0		
A60	wenn ja, Heuschnupfen	ja = 1, nein = 0		
A61	Nahrungsmittelallergie	ja = 1, nein = 0		
A62	Tierhaare	ja = 1, nein = 0		
A63	Metalle	ja = 1, nein = 0		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 5 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

A64	Hausstaub	ja = 1, nein = 0		
A65	Andere	ja = 1, nein = 0		
A66	Welche Andere	ja = 1, nein = 0		
A67	Neurodermitis	ja = 1, nein = 0		
A68	Andere Krankheiten	ja = 1, nein = 0		
A69	Welche	Text		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 6 von 10
Alle Patienten	V1-7/2018	Studien ID _____

	Rauchen			
A70	Haben Sie in den letzten vier Wochen Zigaretten geraucht ?	ja = 1, nein = 0		
A71	<u>wenn ja</u> , Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen begonnen haben?	Alter in Jahren		
A72	Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich?	1 = regelmäßig 2 = gelegentlich (wöchentlich weniger als 1 Zigarette pro Tag)		
A73	Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?	Zahl		
A74	Wann haben Sie Ihre letzte Zigarette geraucht?	Datum		
A75	<u>wenn nein</u> , Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?	1 = Ja 0 = Nein		
A76	<u>wenn ja</u> , Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen begonnen haben?	[Jahre]		
A77	Haben Sie regelmäßig oder gelegentlich geraucht?	1 = regelmäßig 2 = gelegentlich (wöchentlich weniger als 1 Zigarette pro Tag) 88 = weiß nicht		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 7 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

A78	Wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?	Datum		
A79	Was war die größte Anzahl an Zigaretten, die Sie täglich über ein Jahr geraucht haben?	Zahl		
A80	Haben Sie jemals Zigarren, Zigarillos oder Pfeifen geraucht?	ja = 1, nein = 0		
A81	Raucht jemand in Ihrem Haushalt, Sie selbst nicht eingeschlossen?	ja = 1, nein = 0		
A82	<u>wenn ja</u> , Wie viele Zigaretten werden durchschnittlich pro Tag in Ihrem Haushalt geraucht?	Zahl		
A83	Hat früher jemand an Ihrem Arbeitsplatz in Ihrer unmittelbaren Umgebung geraucht, Sie selbst nicht eingeschlossen?	ja = 1, nein = 0		
A84	Haben Ihre Eltern in Ihrer Kindheit geraucht?	2 = Ja, beide 1 = Ja, ein Elternteil 0 = Nein		
A85	Raucher	0=Nieraucher, 1=Exraucher, 2=Aktueller Raucher		
A86	Packyears	Packyears		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 8 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

Aktuelle Medikation

Medikation	PZN	Dosis / Tag	nur bei Bedarf	Einheit	Verabreichung	Dauer	
Medikament 1							
Medikament 2							
Medikament 3							
Medikament 4							
Medikament 5							
Medikament 6							
Medikament 7							
Medikament 8							
LZ-Sauerstoff	1 = Ja 0 = Nein						
	l/min						

- Einheit: 1 = µg 2 = mg 3 = g 4 = ml 5 = hub 6 = IE 7 = Tablette / Kapsel 8 = Tropfen
- Verabreichung: 1 = p.o. 2 = rectal 3 = s.c. 4 = i.m. 5 = i.v. 6 = nasal 7 = transdermal 8 = inhalativ
- Dauer: 1 > 1 Jahr, 2 = 1 Monat bis 1 Jahr, 3 < 1 Montag

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 9 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

A229	pO2	mmHg		
A230	pCO2	mmHg		
A231	pH			
A232	BE			
A233	O2-Gabe unter BGA	1 = Ja 0 = Nein		
A234	Wenn ja, wieviel l/min	l/min		

Lung Metabol CRF	Aufnahme	Seite 10 von 10
<i>Alle Patienten</i>	V1-7/2018	Studien ID _____

	Daten aus dem aktuellen Labor		
A800	Lab Datum	Datum der lokalen Laborwertabnahme	
A801	Lab Leuko	Leukozyten /nl	
A802	Lab Ery	Erythrozyten /pl	
A803	Lab Throm	Thrombozyten /nl	
A804	Lab Hb	Haemoglobin g/dl	
A805	Lab Hkt	Haematokrit %	
A806	Lab Krea	Kreatinin mg/dl	
A807	Lab HS	Harnstoff mg/dl	
A808	Lab CRP	CRP mg/dl	
A809	Lab Gluc	Glucose mg/dl	

## 8. Publikation

Christian Herr, Sebastian Mang, Bahareh Mozafari, **Katharina Günther**, Thimoteus Speer, Martina Seibert, Sanjay Kumar Srikakulam, Christoph Beisswenger, Felix Ritzmann, Andreas Keller, Rolf Müller, Sigrun Smola, Dominic Eisinger, Michael Zemlin, Guy Danziger, Thomas Volk, Sabrina Hörsch, Marcin Krawczyk, Frank Lammert, Thomas Adams, Gudrun Wagenpfeil, Michael Kindermann, Constantin Marcu, Zuhair Wolf Dietrich Ataya, Marc Mittag, Schwarzkopf Konrad. Florian Custodis, Daniel Grandt, Harald Schäfer, Kai Eltges, Philipp M. Lepper and Robert Bals: Distinct patterns of blood cytokines beyond a cytokine storm predict mortality in COVID-19. In revision.

## 8.1 Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand in der Klinik für Innere Medizin V des Universitätsklinikum des Saarlandes.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Entstehung und Verwirklichung der Arbeit unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Bals für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation, sowie für die gute Betreuung und Beratung während der Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich der Study Nurse Martina Seibert für die stetige Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

Herrn Dr. Christian Herr danke ich für die Beratung und die Hilfe bei allen labortechnischen Belangen und Fragen.

Außerdem danke ich Frau Dr. Sabrina Hörsch von der Anästhesie für ihre unermüdliche Hilfe, lungengesunde Patienten aus dem Operationsbereich in unsere Studie mit einzuschließen.

Der Belegschaft der Intensivmedizinischen Station des Universitätsklinikum des Saarlandes danke ich für die tatkräftige Unterstützung und die große Hilfsbereitschaft während der Erhebung der Patientendaten.

Ein besonderer Dank gilt Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für ihre geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Dissertation.

Außerdem danke ich besonders Bahareh Mozafari, die als weitere Doktorandin von Prof. Dr. Dr. Bals, mit mir die Patientendaten erhoben hat und somit einen sehr großen Teil zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Schließlich danke ich meiner Familie, die mich während dieser Arbeit, aber auch während meines gesamten Studiums immer unterstützt und motiviert haben.

## **9. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.