

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

**Stellt die morphologische Dichtemessung der Lungentextur in der
Computertomographie bei Patienten mit mechanischer
Kreislaufunterstützung einen Prognoseparameter bei Covid-19
positiven Patienten dar?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Nils Philip Domröse
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu

Zweitgutachter: PD Dr. med. Julian Kirchner

Für meine Familie

Zusammenfassung

Diese Studie untersucht die prognostische Aussagefähigkeit der computertomographischen Dichtemessung des Thorax bei ECMO-pflichtigen Covid-19 positiven Patienten. Physiologisches Lungengewebe weist im Durchschnitt eine niedrige Dichte um -870 Hounsfield units (HU) auf. Bei höheren Dichtewerten liegt eine pathologische Veränderung vor.

Für die retrospektive Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen der im Verlauf auftretenden Dichteveränderung und der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Covid-19 positiven Patienten wurden in der klinischen Routine durchgeführten CT-Untersuchungen von 66 Patienten genutzt. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus 32 Patienten mit einer venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung ohne Covid-19 gebildet. Für die Dichtemessungen in den CT-Untersuchungen wurde in jedem Lungenlappen jeweils zentral und peripher die Dichte des Lungenparenchyms gemessen (insgesamt 10 Regions of Interest). Danach wurden die sequenziellen Dichteveränderungen betrachtet und abschließend ein Vergleich mit der Covid-19 negativen Kontrollgruppe evaluiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS.

Die Covid-19-Patienten wurden in zwei Subgruppen aufgeteilt: Die eine Subgruppe hatte eine überdurchschnittlich hohe Lungendichte, die andere eine niedrigere Lungendichte. Durch eine ROC-Kurve konnte ein optimierter Trennwert von -313,1 HU ermittelt werden. Die Covid-19-Patienten mit einer höheren Dichte als -313,1 HU wiesen dabei eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ($\chi^2(1) = 3,88, p = 0,049, \phi = 0,049$). Diese bessere Prognose zeigt sich auch in Überlebenskurven (Log-Rank-Test: $\chi^2(1) = 7,96, p = 0,005$) auf. Die Hazard Ratio für Covid-19-Patienten mit niedriger Dichte war mehr als zwei Mal so groß ($e^B = 2,232$; 95%-KI: 1,247-3,995). Die mittlere Überlebenszeit lag 14 Tage höher. Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick überraschend. Möglicherweise führten bei den Patienten mit niedrigeren Dichtewerten vorrangig andere Ursachen zum Tod, sodass sie weniger von einer ECMO-Therapie profitieren. Bei allen Covid-19-Patienten ergab sich innerhalb der Verlaufsuntersuchungen eine signifikante Reduktion der Dichtemittelwerte ($p < 0,001$). Innerhalb der Kontrollgruppe gab es keinen Zusammenhang zwischen einer hohen Lungendichte und dem Überleben. Die hier gefundenen Daten zeigen für Patienten mit schwerer Covid-19-Pneumonie, dass eine extrakorporale Membranoxygenierung besonders dann einen Überlebensvorteil bietet, wenn die durchschnittliche Lungendichte besonders hoch ist.

Abstract

This study investigates the prognostic value of computed tomographic density measurement of the thorax in ECMO-requiring Covid-19 positive patients. Physiological lung tissue has a low average density of -870 Hounsfield units (HU). Higher density values indicate a pathological change.

For the retrospective assessment of a correlation between the density change occurring during the course and the probability of survival in Covid-19-positive patients, CT examinations of 66 patients performed in routine clinical practice were used. In addition, a control group of 32 patients with venovenous extracorporeal membrane oxygenation without Covid-19 was formed. For the density measurements in the CT scans, the density of the lung parenchyma was measured centrally and peripherally in each lung lobe (a total of 10 regions of interest). Then the sequential density changes were considered and finally a comparison with the Covid-19-negative control group was evaluated. Statistical analysis was performed using the SPSS statistical programme.

The Covid-19-patients were divided into two subgroups: One subgroup had a higher-than-average lung density, the other a lower lung density. Through an ROC curve, an optimised separation value of -313,1 HU could be determined. The Covid-19-patients with a higher density than -313,1 HU showed a higher probability of survival ($\chi^2(1) = 3,88$, $p = 0,049$, $\phi = 0,049$). This better prognosis is also reflected in survival curves (log-rank test: $\chi^2(1) = 7,96$, $p = 0,005$). The hazard ratio for low-density Covid-19-patients was more than two times greater (eB = 2,232; 95% CI: 1,247-3,995). The median survival time was 14 days higher. This result is surprising at first sight. It is possible that the patients with lower density values died primarily from other causes, so that they benefit less from ECMO therapy. In all Covid-19-patients, there was a significant reduction in mean density values within the follow-up examinations ($p < 0,001$). Within the control group, there was no association between high lung density and survival. The data found here show for patients with severe Covid-19-pneumonia that extracorporeal membrane oxygenation offers a survival advantage especially when the mean lung density is particularly high.

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
Covid-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-SS	computed tomography severity score (Computertomographie Schweregrad Score)
DIG	disseminierte intravasale Gerinnungsstörung
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (extrakorporale Membran-oxygenierung)
ECLA	Extracorporeal Lung Assist (extrakorporale Lungenunterstützung oder extrakorporale Lungenassistenz)
ECLS	Extracorporeal-Life-Support-Systeme
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield units
IDM	individuellen Dichtemittelwerte
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mAb	monoklonalen Antikörper; monoclonal antibody
mbar	Millibar
MCS	Mechanical Circulatory Support
mSv	Milli-Sievert
OR	Odds Ratio bzw. Quotenverhältnis
PACS	Picture Archiving and Communication System
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)

PLpro	papain-like protease
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Reha	Rehabilitation
RdRp	RNA-Dependent RNA Polymerase
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
ROC	receiver operating characteristics
ROI	Region of Interest
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction; Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RT-qPCR	Real time quantitative polymerase chain reaction; quantitative Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VA-ECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
3CLpro	3C-like protease

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1. Das Coronavirus SARS-CoV-2 und die Erkrankung Covid-19	1
1.2. Der Aufbau der Lunge	3
1.3. Prävention einer fulminanten Covid-19-Infektion.....	4
1.4. Lungenveränderungen durch eine Covid-19-Infektion.....	4
1.5. Wie wird Covid-19 behandelt?	5
1.6. Behandlung bei Auftreten eines kardiogenen Schocks.....	7
1.6.1 ARDS (acute respiratory distress syndrome).....	8
1.6.2 Die Herzinsuffizienz und ihr Endstadium: Kardiogener Schock.....	8
1.7. Die Geschichte des extrakorporalen Gasaustausches	8
1.8. Aufbau einer ECMO	11
1.9. Auswahlschema MCS-pflichtiger Covid-19 positiver Patienten am UKD	13
1.10. Chancen und Risiken einer ECMO-Therapie	16
1.11. Diagnose Covid-19 mit Antigen- und PCR-Tests	18
1.12. Die Computertomographie	18
1.12.1 Aufbau und Funktion	19
1.12.2 Messmethoden (Hounsfield-Einheiten)	19
1.12.3 Der Stellenwert der CT in der Lungendiagnostik	20
1.13. Die CT zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Covid-19.....	20
1.14. Dichtemessungen im CT zur Prognosebestimmung von Covid-19.....	24
1.15. Ziele & Fragestellungen.....	25
2. Probanden und Methoden.....	26
2.1. Aktenzeichen der Ethikkommission	26
2.2. Design des Studienaufbaus	26
2.3. Radiologische Messungen mit der Computer-Tomographie	26

2.4.	Erhebung und Sicherung der Daten	28
2.5.	Auswertung	28
3.	Ergebnisse.....	30
3.1.	Demographische Daten der Patienten.....	30
3.2.	Hauptdiagnosen	31
3.3.	Risikofaktoren und Komorbiditäten	32
3.4.	Krankheitsverläufe.....	35
3.5.	Lungendichte bei der ersten CT-Untersuchung.....	41
3.5.1	Verteilung der Dichte in den Patienten und Einteilung in Kategorien	44
3.5.2	Die Durchschnittliche Lungendichte als Prognosemarker bei Covid- Patienten.....	48
3.5.3	Vergleichbarkeit der beiden Subgruppen mit Covid-19.....	51
3.5.4	Vergleichende Überlebenskurven innerhalb der Covid-19-Gruppe	52
3.5.5	Vergleichende Überlebenskurven mit der Kontrollgruppe.....	57
3.5.6	Die Verlaufsmessungen	59
4.	Diskussion	67
4.1.	Vorgehensweise mit Dichtemessungen in der CT	67
4.2.	Datenerhebung	69
4.3.	Risikofaktoren und Komorbiditäten	69
4.4.	Geschlechterverteilung in der Mortalität	69
4.5.	Die Länge der Krankheitsverläufe.....	70
4.6.	Praktische Durchführbarkeit von CT-Untersuchungen vor ECMO- Implantation	71
4.7.	Die Dichtemessungen	71
4.8.	Die Kategorisierung in hohe und niedrige Dichtemittelwerte	73
4.9.	Die Überlebenswahrscheinlichkeiten	74
4.10.	Eine Vergleichsgruppe ohne Covid-19-Infektion.....	75

4.11. Verlaufsmessungen.....	76
4.12. Limitierungen.....	76
4.13. Ausblick.....	77
4.14. Schlussfolgerung.....	78
5. Literatur- und Quellenverzeichnis	80
6. Anhang.....	93

1. Einleitung

Während der SARS-CoV-2 Pandemie kam es zu einer starken Belastung der Intensivkapazitäten. Immer wieder bestand die Notwendigkeit von Entscheidungen nach ethischen Prinzipien, die begrenzten Plätze auf den Beatmungsstationen zu verteilen (Phua et al., 2020). Gerade in Zeiten einer Pandemie können objektiv erhobene Prognoseparameter eine möglicherweise notwendig werdende Priorisierung deutlich vereinfachen und dazu beitragen, die vorhandenen Ressourcen besser einzusetzen (Kitajima et al., 2021).

Damit schwer betroffene Patienten mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung (MCS, Mechanical Circulatory Support) versorgt werden können, müssen eine große Anzahl von Faktoren gegeben sein. Voraussetzung für die Behandlung eines Patienten mit Hilfe eines MCS-Systems sind neben der fachlichen Expertise des Personals auch eine ausreichende Intensivkapazität. Das Personal benötigt eine Weiterbildung für die Bedienung einer solchen MCS-Einheit. Des Weiteren müssen aber auch eine adäquate Versorgung und Lagerung der Patienten gewährleistet werden.

Diese Studie soll Prognoseparameter eruieren, die zur besseren Abschätzung von Mortalität bei Covid-19 dienen. Damit könnten vorhandene Versorgungskapazitäten, wie eine invasive Behandlung mit MCS-Systemen, vorteilhafter eingesetzt werden. Untersucht wird dabei, ob die Dichtemessung des Lungenparenchyms in der Computertomographie (CT) des Thorax als Parameter zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit einer schweren Covid-19-Pneumonie genutzt werden kann.

1.1. Das Coronavirus SARS-CoV-2 und die Erkrankung Covid-19

Am 31. Dezember 2019 erhielt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum ersten Mal die Meldung über den Ausbruch eines neuen noch unbekanntes Coronavirus. Die erste Bezeichnung vom 12.01.2020 lautete *2019-nCoV*. Diese wurde jedoch innerhalb kürzester Zeit durch das Internationale Komitee für Taxonomie der Viren in *SARS-CoV-2* verändert, da eine Homologie von knapp 85% vergleichbar zu einem vorherigen SARS-Virus nachgewiesen wurde (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020; Petrosillo et al., 2020; World Health Organization, 2020). Ende Januar 2020 rief die WHO aufgrund der schnellen weltweiten Ausbreitung einen internationalen Gesundheitsnotfall aus. Nur knapp zwei Wochen später (am 11.02.2020)

erhielt die Erkrankung den Namen *Covid-19* und am 11. März 2020 sprach die WHO erstmals vom Zustand einer globalen Pandemie (WHO, 2020).

SARS-CoV-2 ist ein umhülltes RNA-beta-Virus aus der Familie der Coronaviren, das über den außen auf einer Zelle befindlichen Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 Rezeptor (ACE2-Rezeptor) menschliche Epithelzellen infizieren kann (Dashraath et al., 2020).

Im Genom befindet sich einzelsträngige RNA mit positiver Polarität und einer Länge von knapp dreißigtausend Nukleotiden (Petrosillo et al., 2020). Diese RNA befindet sich innerhalb einer Membranhülle, die einen Durchmesser von 91 nm aufweist (Ke et al., 2020). Den Namen *Coronavirus* erhält das Virus aufgrund der Glykoproteine auf der Außenhülle, die das Virus kronenartig darstellen (latein.: *corona*; *Krone*, *Girlande*). Die Struktur besteht aus vier Hauptproteinen: dem ACE2-Rezeptor als Oberflächenglykoprotein (Spike, S), einem Hüllprotein (Envelopeprotein, E), einem Membranprotein (M) und einem Nucleokapsidprotein (N) (Khan et al., 2020).

Das virale Genom sorgt außerdem für die Kodierung einiger nicht für die Struktur relevanten Proteine, wie eine RNA-Polymerase, eine RNA-dependent RNA-Polymerase (RdRp), eine papainartige Protease, PLpro (papain-like protease), 3CLpro (3C-like protease) und die Coronavirus-Hauptprotease (Khan et al., 2020). In der Abbildung 1 ist der Aufbau eines Coronavirus-Moleküls schematisch dargestellt. Die Bestandteile auf der Außenhülle (Spike-, Hüllprotein- und das Membranprotein) verteilen sich vielzählig über die gesamte Fläche des annähernd kugelförmigen Viroid.

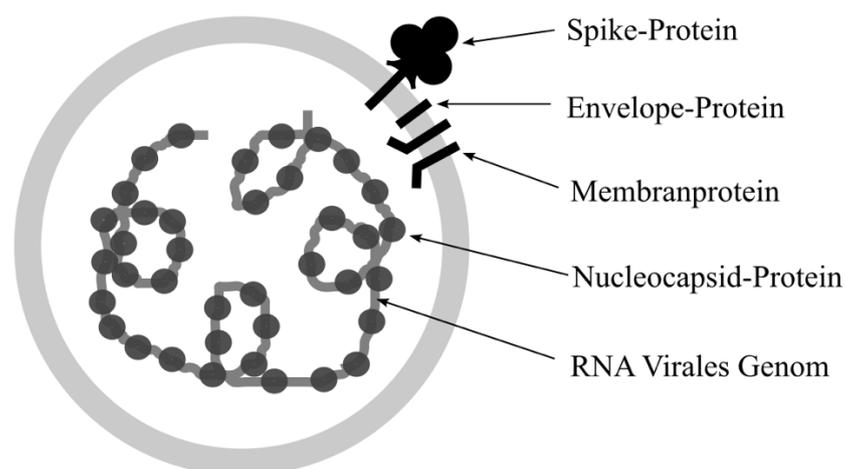


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Coronavirus-Molekül (nach Majumder & Minko, 2021 und Udugama et al., 2020)

Die Übertragung findet hauptsächlich über die Luft durch das Einatmen von Tröpfchen und Aerosolen und über direkten Kontakt statt (Robert Koch Institut, 2021; Umakanthan et al., 2020). Es sind sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege betroffen (Dashraath et al., 2020). Die Übertragungsrate liegt bei SARS-CoV-2 höher als bei der vorherigen SARS-CoV-Infektion, die Sterblichkeit jedoch deutlich niedriger (Li, Ji et al., 2020). Die geschätzte Sterblichkeitsrate für SARS (2012) ist in einer Studie von Jiang et al. (2020) mit 9,6% bzw. für SARS-CoV-2 (2019) mit ungefähr 2% angegeben. Es gibt allerdings auch Studien, die bei der Übertragungsrate nur einen geringen Unterschied gefunden haben (SARS: 3%; SARS-CoV-2: 2-3%) (Jiang et al., 2020).

Die mediane Reproduktionszahl für den Wildtyp von SARS-CoV-2 liegt nach Analyse des Robert-Koch-Instituts (RKI) bei 2,8 bis 3,8. Für die Ausbreitung einer Erkrankung muss dabei R_0 oberhalb von 1 liegen. Bei weiteren besser angepassten Varianten des Coronavirus kann sich diese Reproduktionszahl jederzeit erhöhen. Für die Delta-Variante lag die Schätzung der Basisreproduktionszahl R_0 bei 6 bis 7. Die folgende Omikron-Variante erreichte Werte des 3,2-fachen von Delta (Burki, 2021; Ito et al., 2022; Nishiura et al., 2021).

Die Letalität lag am 23.11.2021 nach Zahlen des Robert Koch Instituts (2021) innerhalb der ersten Covid-Welle bei ungefähr 6,2% (8.616/138.464). Die Infektions-Sterbe-Rate konnte auf ungefähr 0,4-0,9% (99.433/10,8 Millionen bzw. 99.433/27 Millionen) ermittelt und der Fall-Verstorbenen-Anteil am gleichen Tag mit 1,8% (99.433 Verstorbenen von 5,4 Millionen) angegeben werden (Robert Koch Institut, 2021).

Die Infektion mit dem Virus kann zu einer atypischen Pneumonie mit einer Vielzahl von pulmonalen und extrapulmonalen Symptomen, wie Husten, Halsschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit, Ageusie, Anosmie, bis hin zu einer akuten Dyspnoe führen (Gavriatopoulou et al., 2021). Alle aktuell bekannten Formen der Coronaviren können zu diesen Symptomen führen. Bei SARS-CoV-2 kommt es jedoch immer wieder zu einem Multiorganversagen mit Manifestationen am Herzen, im Magen-Darm-Trakt, in den Nieren, der Leber oder im zentralen Nervensystem (Su et al., 2016; Zhu et al., 2020).

1.2. Der Aufbau der Lunge

Ausgehend von den zwei vorliegenden Hauptbronchien (rechter und linker Hauptbronchus) verzweigen sich die Luftwege, aufgeteilt in drei Lappen auf der rechten und zwei auf der linken Seite, in immer kleiner werdende Strukturen bis hin zu den

Alveolen, dem Ort des Gasaustausches zwischen Luft leitendem System und Blut (*Anatomie Physiologie*, 2020).

Die Gesamtzahl der Alveolen innerhalb einer menschlichen Lunge beläuft sich nach Schätzungen auf ungefähr 400 Millionen. Ihr Durchmesser liegt bei ca. 0,2 mm. Es liegen hauptsächlich zwei Arten von Zellen vor. Zum einen die Pneumozyten vom Typ 1, auch als Deckzellen bezeichnet, und die Pneumozyten Typ 2, die für die Surfactantbildung sorgen. Eine gute Diffusion der Atemgase ist abhängig von der Breite der Diffusionsstrecke zwischen Alveolen und den Kapillaren. Ihre Dicke beträgt im Durchschnitt ca. 0,75 µm. Diese Strecke wird auch als „Luft-Blut-Schranke“ bezeichnet (Bösch, 2014).

1.3. Prävention einer fulminanten Covid-19-Infektion

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie gab es noch keinen Impfschutz. Eine Prävention konnte somit nur durch die „AHA+L+A-Formel“ (Abstand halten, Hygiene beachten, im Alltag Maske tragen, öfter lüften, Corona-Warn-App) erfolgen (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2022). Somit erlangte die kausale Therapie einen hohen Stellenwert.

Vor allem seit dem Jahr 2021 haben Impfstoffe eine immer höhere Bedeutung in der Prävention vor schwerwiegenden Verläufen der Erkrankung erlangt. Diese Präventionsmöglichkeiten bestehen jedoch nicht bei jedem, wie beispielsweise Immunsupprimierten oder Personen mit Unverträglichkeiten gegen den Inhalt der Impfstoffe (Gavriatopoulou et al., 2021). Die Entwicklung und Verfügbarkeit eines wirkungsvollen Impfstoffs befand sich zur Zeit der Datenerhebung noch in der Frühphase. Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten bestand somit noch kein Impfschutz.

1.4. Lungenveränderungen durch eine Covid-19-Infektion

Covid-19-Infektionen werden in drei Schweregrade eingeteilt: asymptomatisch bis leicht (ca. 80%), schwer (ca. 15%; sauerstoffpflichtig) und beatmungspflichtig (ca. 5%) (Dashraath et al., 2020). Eine weitere Einteilung beschreibt asymptomatische Patienten, Patienten mit rückläufigen Symptomen innerhalb von sieben Tagen und eine Gruppe mit prolongierter Symptomatik über diesen Zeitraum hinaus (Burgstahler & Nieß, 2021).

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann zu einer diffus verteilten Alveolarschädigung führen. Anhand einer histologischen Biopsie können bei fulminanten Verläufen

Hyperplasien der Typ 2 Pneumozyten, fibrinöse Exsudate, entzündliche Infiltrate und interstitielle fibröse Umbauprozesse im Lungenparenchym nachgewiesen werden (Zhang et al., 2020).

In frühen Krankheitsstadien zeigen sich häufig bilaterale und auch peripher gelegene Milchglastrübungen in den CT-Untersuchungen vom Thorax. In Spätstadien der Erkrankung kann eher *crazy paving* in der CT gefunden werden (Huang et al., 2020; Pan et al., 2020).

1.5. Wie wird Covid-19 behandelt?

Als Therapiemaßnahmen werden, je nach Grad der Ausprägung, eine Sauerstoffgabe, nichtinvasive Beatmungsformen (NIV) bis hin zu invasiven Beatmungen und ein eng kontrolliertes Flüssigkeitsmanagement durchgeführt. Für die medikamentöse Behandlung werden sowohl Virostatika (z.B. Remdesivir, Favipiravir), aber auch viele weitere Wirkstoffe, wie monoklonale Antikörper, (Hydro-) Chloroquin oder Kortikosteroide in randomisierten klinischen Studien untersucht (Gavriatopoulou et al., 2021).

Die im Februar 2022 veröffentlichten Behandlungsrichtlinien für nicht hospitalisierte Patienten der Hochrisikogruppe bei leichter bis mittelschwerer Covid-19 Erkrankung in den USA sprechen eine Empfehlung für den monoklonalen Antikörper (mAb) Bebtelovimab aus. Es handelt sich dabei um einen rekombinanten humanen monoklonalen Antikörper, der eine neutralisierende Wirkung durch eine Bindung an das am Virus vorhandene Spike-Protein entfaltet. Ergebnisse über eine klinische Wirksamkeit stehen aktuell noch aus.

Weitere, schon vorher empfohlene Medikamente für Patienten mit leichten bis mittelschweren Krankheitsverläufen sind Ritonavir-verstärktes Nirmatrelvir, Sotrovimab, Remdesivir und Molnupiravir (AWMF, 2022; National Institutes of Health (US), 2021).

In der folgenden Auflistung in Tabelle 1 finden sich antiviral genutzte Arzneimittel, die entweder zur Behandlung verwendet werden und somit zugelassen sind oder geprüft werden. Einige der aufgeführten Präparate, die getestet und eingesetzt wurden, sind nach aktuellem Wissensstand unwirksam in der Behandlung einer Covid-19-Erkrankung (AWMF, 2022; National Institutes of Health (US), 2021).

Tabelle 1: Medikamente in der Covid-19-Behandlung

Zulassung, Genehmigung oder Prüfung	Nach aktuellem Wissensstand unwirksam
Hydroxychloroquin (in Kombination mit Azithromycin oder einzeln)	Azithromycin
Interferone	Colchicin
Lopinavir/Ritonavir (und auch weitere HIV-Proteaseinhibitoren)	Chloroquin
Molnupiravir	Ivermectin
Nirmatrelvir/Ritonavir	Rekonvaleszentenplasma
Nitazoxanid	Vitamin D ₃
Remdesivir	

Für Patienten mit einem leichten oder noch nicht zu hospitalisierenden Krankheitsverlauf und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation werden folgende Therapien in der angegebenen Reihenfolge präferiert und empfohlen. Dabei handelt es sich um evidenzbasierte Empfehlung von Februar 2022 (AWMF, 2022):

Frühphase

- Sotrovimab (≤ 5 Tage nach Symptombeginn, wenn kein Impfschutz und minimal ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt; vor allem bei immunsupprimierten Patienten) Dosierung: 500 mg einmalig i. v.
- Remdesivir (≤ 7 Tage nach Symptombeginn, wenn kein Impfschutz und minimal ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt; keine Verwendung bei invasiver Beatmung; bei Immunsupprimierten, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist) Dosierung: Frühtherapie 200 mg i. v. an Tag 1 und 100 mg i. v. an den Tagen 2 und 3
- Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 Tage nach Symptombeginn; wenn kein Impfschutz und minimal ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt; hohes Wechselwirkungspotential) Dosierung: 300 mg+100 mg) 2x/d p.o. über 5 Tage

- Molnupiravir (≤ 5 Tage nach Symptombeginn, wenn kein Impfschutz und minimal ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt; Schwangerschaftsausschluss, Aufklärung über Teratogenität und potenzielle Mutagenität ist obligat) Dosierung: 2 x 800 mg p.o. für 5 Tage

Low-Flow/High-Flow- Sauerstofftherapie oder nicht-invasive/invasive Beatmung

- Kortikosteroide (zeigt sich der Krankheitsverlauf mild/moderat ohne Sauerstoffbedarf, wird keine Therapie empfohlen) Dosierung: 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über 10 Tage
- Baricitinib (keine Kombinationstherapie mit Tocilizumab) Dosierung: 1 x 4 mg p.o. für bis zu 14 Tage (bzw. bis Entlassung)

Progrediente schwere Erkrankung

- Tocilizumab (TCZ) (keine Verwendung bei: Patienten mit niedrigem/keinem Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung; nicht in Kombination mit JAK-Inhibitoren) Dosierung: abhängig vom Körpergewicht ($> 90\text{kg}$: 800 mg; $\leq 90\text{kg}$: 600 mg; $\leq 65\text{kg}$: 400 mg; $\leq 40\text{kg}$: 8 mg/kgKG) i.v. Einmalgabe (fehlende Daten für die Empfehlung einer Wiederholung)

Aktuell keine Empfehlung für oder gegen eine Anwendung bei hospitalisierten Patienten mit einer Covid-19-Infektion möglich

- Anakinra (Dosierung: 1 x 100 mg s.c. über 10 Tage)

Bei hospitalisierten an Covid-19 erkrankten Patienten soll eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe durchgeführt werden. Die standardmäßige Therapie verwendet niedermolekulares Heparin. Als Alternative besteht die Möglichkeit Fondaparinux zu verwenden (AWMF, 2022).

1.6. Behandlung bei Auftreten eines kardiogenen Schocks

Bei schwerwiegenden Verläufen einer Covid-19-Infektion kann es bei bereits bestehendem *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) durch die Belastung des Herzkreislaufsystems bis zu einem kardiogenen Schock kommen. Die Behandlung kann einerseits medikamentös durchgeführt werden, wodurch jedoch der Sauerstoffverbrauch

am Herzen erhöht wird, oder alternativ mithilfe einer mechanischen Kreislaufunterstützung (temporäre Kreislaufunterstützungssysteme) (Combes et al., 2020).

1.6.1 ARDS (acute respiratory distress syndrome)

Bei einem akuten Atemnotsyndrom handelt es sich um eine Lungenschädigung, die sich zum Beispiel aufgrund von intensiver Bluttransfusion, hochgradiger intravenöser Flüssigkeitstherapie oder invasiven Beatmungsformen ausbildet. Besonders gefährdet sind vorgeschädigte Lungen (Yadav et al., 2017). Pathophysiologisch erhöht sich durch die Entstehung einer Entzündung im Lungengewebe die Permeabilität von Endothel und Epithel. Durch diesen Prozess kann Flüssigkeit in die Alveolen austreten und ein Lungenödem hervorrufen. Liegt eine gesunde Lunge vor, kann dieses Ödem rückresorbiert werden, um weitere Schäden zu vermeiden und ein Fortschreiten des pathologischen Geschehens zu unterbinden (Huppert et al., 2019).

1.6.2 Die Herzinsuffizienz und ihr Endstadium: Kardiogener Schock

Die Herzinsuffizienz beschreibt eine Schädigung der Struktur und Funktion des Herzens. Diese Veränderungen können sich langsam (chronisch) oder rasant (akut) ausbilden. Aus beiden Verläufen resultiert eine Minderversorgung aller Körperorgane mit Blut und somit dem für die Zellen überlebenswichtigen Sauerstoff. Das am weitesten fortgeschrittene Stadium einer Herzinsuffizienz wird auch als kardiogener Schock bezeichnet. Das Herz ist so stark geschädigt, dass die Durchblutung nicht mehr gewährleistet werden und es bei ausbleibender sofortiger Therapie zu einem Kreislaufstillstand kommen kann (Larsen, 2016).

1.7. Die Geschichte des extrakorporalen Gasaustausches

Die Anfänge der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) gehen auf 1951 zurück, als in Philadelphia, Pennsylvania, die ersten erfolgreichen Experimente mit Hunden durchgeführt wurden (Miller et al., 1951). Ungefähr 20 Jahre später wurde diese neuartige Behandlungsweise auch an Menschen durchgeführt (Mols, 2001). Die erste extrakorporale Langzeitperfusion im Universitätsklinikum Düsseldorf wurde am 8. November 1971 unter der Leitung von Wolfgang Bircks durchgeführt. Dabei handelte es sich um ein 10-jähriges Kind, das aufgrund der chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers ein Lungenödem entwickelte. Die Sauerstoffversorgung wurde bei diesem Kind über einen Zeitraum von 42 h mittels eines extrakorporalen Membranoxygenators erfolgreich gewährleistet (Schulte et al., 1972).

Einige Jahre später erhielt die Begeisterung dieser neuartigen Behandlungsmethode einen Dämpfer. Die Ergebnisse der US National ECMO Study, einer multizentrischen randomisierten klinischen Studie, zeigten, dass eine ECMO-Therapie mit einer Mortalitätsrate von 90% einherging (Zapol, 1979).

Im Laufe der 1970er-Jahre (1970-1980) gewann Theodor Kolobow neue Erkenntnisse über die extrakorporale CO₂-Elimination an Schafen (Kolobow et al., 1971), woraufhin die Behandlung des ARDS einen Aufschwung erfuhr. Die ersten erfolgreichen Behandlungen von schweren Verläufen des ARDS wurden in den Jahren 1978 bis 1980 in Mailand von Luciano Gattinoni und Antonio Pesenti durchgeführt (Gattinoni et al., 1980). Die weltweit erfolgreichste Einrichtung und Klinik und prägend für den Begriff *Extracorporeal Lung Assist* (ECLA) war das Universitätsklinikum Marburg unter der Leitung von Herbert Lennartz (Falke, 2017).

Um die Jahrtausendwende lag die Überlebensrate von Patienten, deren Mortalität zuvor auf 90-100% eingestuft worden war, aufgrund der Behandlung mithilfe einer ECLA bei 55%. Sowohl neue Erkenntnisse über die optimale Flussroute *veno-venös* bzw. *veno-arteriell* als auch mit Heparin beschichtete Membranoberflächen und die Entwicklung der perkutanen Kanülierung vereinfachten die Implantation und verbesserten das Patientenoutcome deutlich (Bindslev et al., 1987; Grasselli et al., 2010; Rossaint, 1990).

Seit dem Jahr 1990 gehörte die Behandlung unter Anlage einer ECMO bei Kindern mit Herz- oder Lungenversagen zum Standard. Bei Erwachsenen hatte sich dies erst knappe zwanzig Jahre später, im Jahr 2009, fest etabliert. Vom Beginn der 1970er Jahre setzten sich die Kreislaufsysteme aus einer großen Anzahl von einzelnen Gerätekomponenten zusammen. Außerdem nutze man eine starke Sedierung und hohe Beatmungsdrücke, die das Outcome der Patienten durch die Häufung von Barotraumata deutlich einschränkten. Die Komplikation, die am häufigsten auftrat, waren Blutungen. Nachdem im Jahr 2008 die ersten vollständigen ECMO-Systeme für den Routineeinsatz entwickelt waren, ergab sich daraus eine exponentielle Steigerung der Fallzahlen von ECMO-therapierten Patienten. Einen weiteren Vorteil bot die Aufrechterhaltung der Spontanatmung, das Wachhalten der Patienten und die daraus resultierende Verhinderung einer Dekonditionierung (Bartlett & Deatrick, 2016).

Die einzelnen Komponenten der ECMO haben sich innerhalb der letzten drei Jahrzehnte vielversprechend weiterentwickelt. Ein Meilenstein wurde durch eine neue

Generation von Membranen für die CO₂-Extraktion aus Polymethylpenten-Fasertechnologie erreicht (Betit, 2018).



Abbildung 2: Beispiele historischer Herz-Lungen-Maschinen in der Sammlung des Uniklinikum Düsseldorf

1.8. Aufbau einer ECMO

Neben einem Schlauch für Zu- und Ablauf, der Pumpe und einem Membranoxygenator weist eine ECMO eine Steuereinheit und einen Wärmetauscher auf. In Abbildung 3 ist ein vereinfachter schematischer Aufbau dargestellt. Innerhalb der ECMO werden kontinuierlich einige Messwerte erhoben, wie Hämoglobingehalt (Konzentration), die venöse O₂-Sättigung, die Temperatur und unterschiedliche relevante Druckverhältnisse (Absaugdruck, Membrandruck). Um bei einem Stromausfall ein Ausfallen der Pumpe zu verhindern, gibt es eine Handkurbel, mit der der Kreislauf aufrecht gehalten werden kann (Muellenbach, 2018). In den Abbildung 4 und Abbildung 5 wird zum einen der Aufbau einer veno-arteriellen (VA) und zum anderen einer veno-venösen (VV) ECMO schematisch dargestellt.

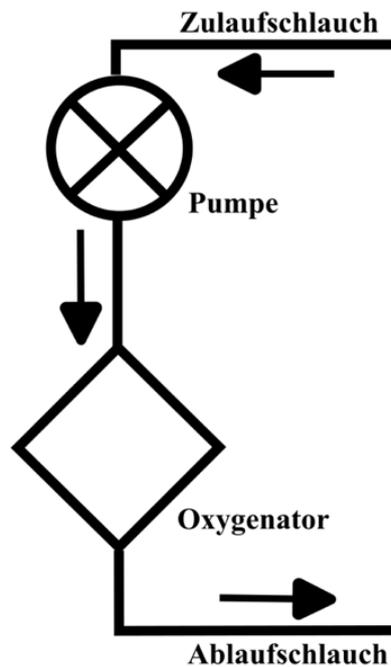


Abbildung 3: Schematischer Aufbau einer ECMO

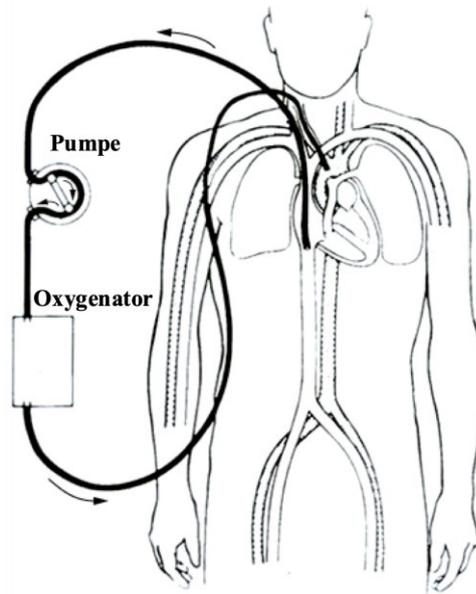


Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer veno-arteriellen (VA) ECMO (Van Meurs et al., 2005, verändert).

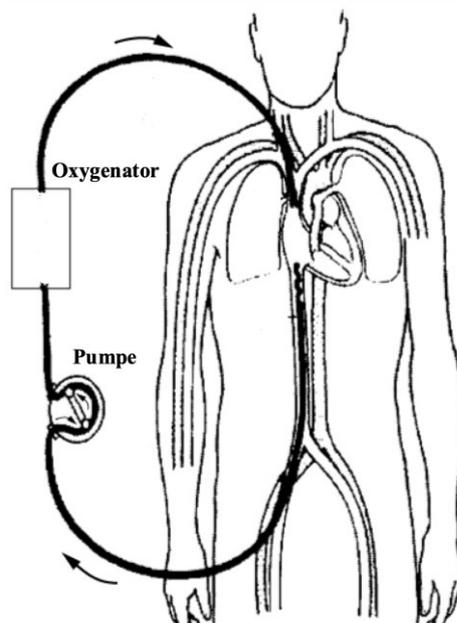


Abbildung 5: Schematischer Aufbau einer veno-venösen (VV) ECMO (Van Meurs et al., 2005, verändert).

Der Austausch der Atemgase Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid erfolgt mithilfe von Diffusion. Gas, Wasser und Blut werden dabei durch viele senkrecht nebeneinander angeordnete Hohlfasern geleitet. Die Frischgaszufuhr erfolgt durch das Lumen der Hohlfasern, der Blutfluss ist nach außen gerichtet und temperaturreguliertes Wasser

strömt zeitgleich durch benachbarte Kanäle. Es handelt sich dabei um plasmadichte Fasern, die eine geringe Gasdurchlässigkeit vor allem für CO₂ aufweisen.

Die zuerst eingesetzten okklusiven Rollenpumpen wurden in den moderneren ECMO-Systemen durch nicht-okklusive Zentrifugalpumpen ersetzt. Diese haben weniger Einfluss auf die Hämodynamik durch ein geringeres Ansaugvolumen, einen kleineren Kreislauf und eine Risikoreduktion für Luftembolien.

Zudem ist die Reibung der Pumpenköpfe in den heutigen Pumpen reduziert, da diese nur einen Drehpunkt aufweisen. Diese Eigenschaft soll eine Verbesserung der Fließeigenschaften bewirken und so die Blutzellen weniger schädigen (Betit, 2018).

Neuere ECMO-Systeme mit einem kompakten Design und integrierten Komponenten, sowie die Entwicklung von bikavalen Kanülen mit zwei Lumen, haben den Einsatz der ECMO auf Patienten ausgeweitet, die auf eine Lungentransplantation warten. Die tragbare pädiatrische Pump-Lunge ist ein kompakter, integrierter, mikroporöser Oxygenator mit Hohlfasermembran und Zentrifugalpumpe. Das Gerät wiegt etwa 280 g, besitzt eine Blattoberfläche von 0,3 m² und weist ein Priming-Volumen (Vorfüllvolumen) von etwas mehr als 100 ml auf. Die Fasern in der Membran sind in einem zirkumferentiell-radialen Muster angeordnet und die Pumpe hat ein von einem Motor angetriebenes magnetisch schwebendes Rotationsrad. Die Pumpe arbeitet mit etwa 2.500 Umdrehungen pro Minute, um einen Blutfluss von 1-1,5 l/min zu erreichen. Die Sauerstofftransferrate beträgt etwa 50-65 ml/min (Betit, 2018).

1.9. Auswahlschema MCS-pflichtiger Covid-19-positiver Patienten am UKD

Im Jahr 2011 wurde durch das Uniklinikum Düsseldorf (UKD) ein überregionales ECLS-Netzwerk (DELSN) geschaffen, um Patienten mit einem therapierefraktären Kreislaufversagen schnellstmöglich mit einer mobilen extrakorporalen Membran-oxygenierung zu versorgen.

Im Folgenden wird explizit der Ablauf bei einem Covid-19-positiven ARDS-Patienten beschrieben. Die Kontaktaufnahme mit dem diensthabenden Herzchirurgen oder Gefäßchirurgen erfolgt telefonisch. Für die Einschätzung, ob der Patient von einem MCS-System profitieren kann, wird daraufhin eine Checkliste (Abbildung 37, siehe Anhang) abgefragt. Anhand dieser Checkliste entscheiden Herz- oder Gefäßchirurg und der anfragende zuständige Arzt gemeinsam über die Durchführung der Therapie. In dem

Flow-Chart in Abbildung 6 wird dargestellt, welche Parameter einen Einfluss auf die ECMO-Indikation mit sich bringen. Die Kontraindikationen für die Implantation einer ECMO können unter zwei Aspekten zusammengefasst werden: Sobald bei einem Patienten Zeichen für hypoxische Hirnschädigungen bestehen oder lebensbegrenzende medizinische Umstände vorliegen, wird von dem Anlegen einer ECMO abgesehen.

Bestehen keine absoluten Kontraindikationen, steht eine Stabilisierung der Hämodynamik an erster Stelle. Darauffolgend findet, wenn nötig, die Verlegung in die herzchirurgische Abteilung statt, in der die weitere Behandlung nach einem etablierten standardisierten Schema durchgeführt wird. Der Patient erhält eine Implantation einer Beinperfusionskanüle im distalen Bereich. Außerdem werden eine Reihe von bildgebenden Verfahren eingesetzt, wie eine Ganzkörper-Computertomographie, die transösophageale Echokardiographie, eine Gefäß-Doppler-Sonographie der peripheren Gefäße und eine Linksherzkatheteruntersuchung. Sobald die erfolgreiche Verlegung stattgefunden hat, wird ein Wechsel von der mobilen VA-ECMO-Einheit (z. B. Lifebox der Firma Sorin) zu einem stationären System (z.B. SCPC, CARL-System oder Spectrum Medical, Abbildung 7) durchgeführt. Außerdem sind ein Point-of-Care-Blutgerinnungsmanagement und optimales linksventrikuläres Dekompressionsmanagement unverzichtbare Bestandteile einer erfolgreichen ECMO-Therapie (Aubin et al., 2016, 2017).

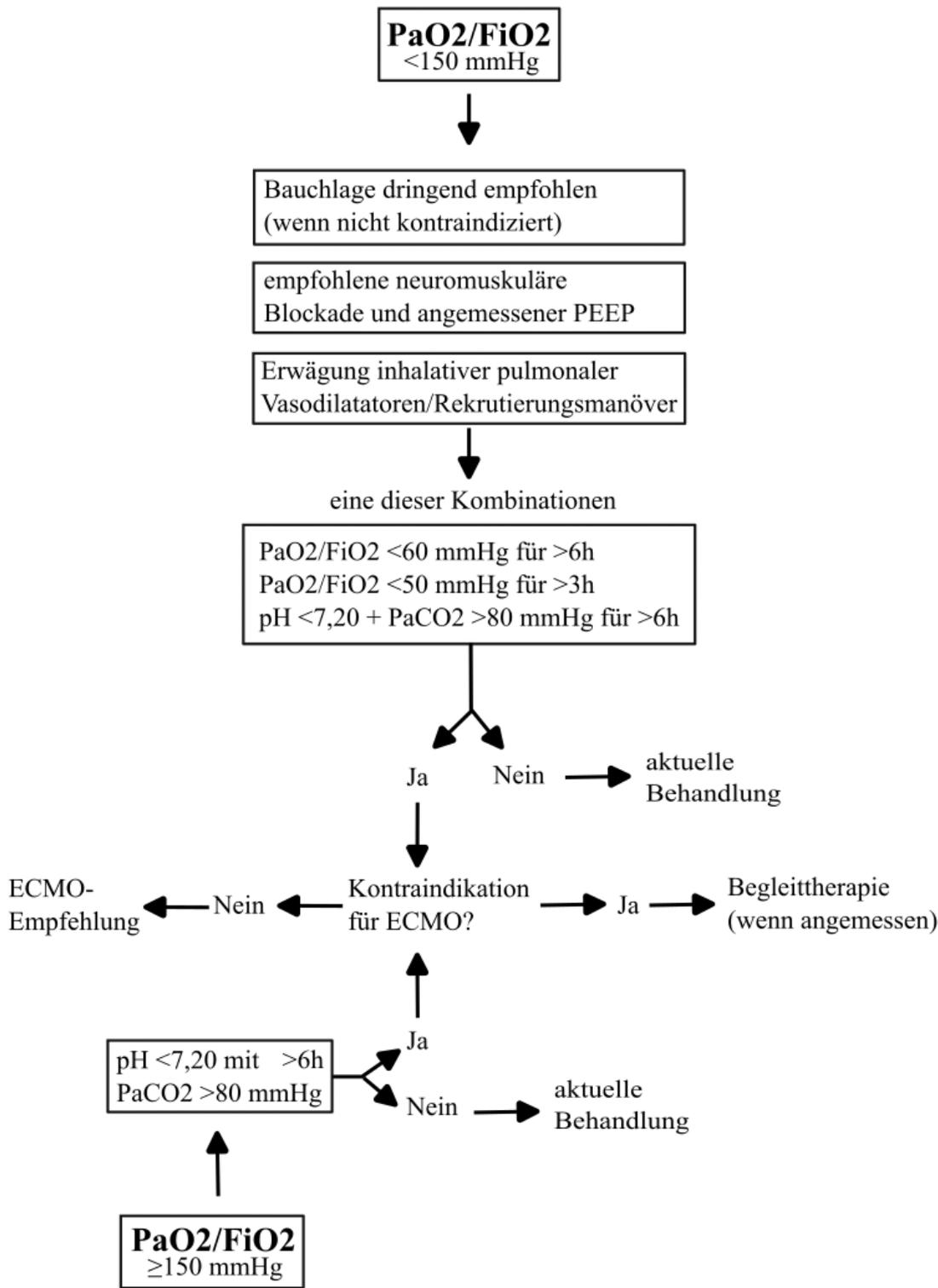


Abbildung 6: Flow Chart der ECMO-Indikation (gemäß ELSO-Leitlinie, COVID-ARDS Zentrum des UKD, 2021)

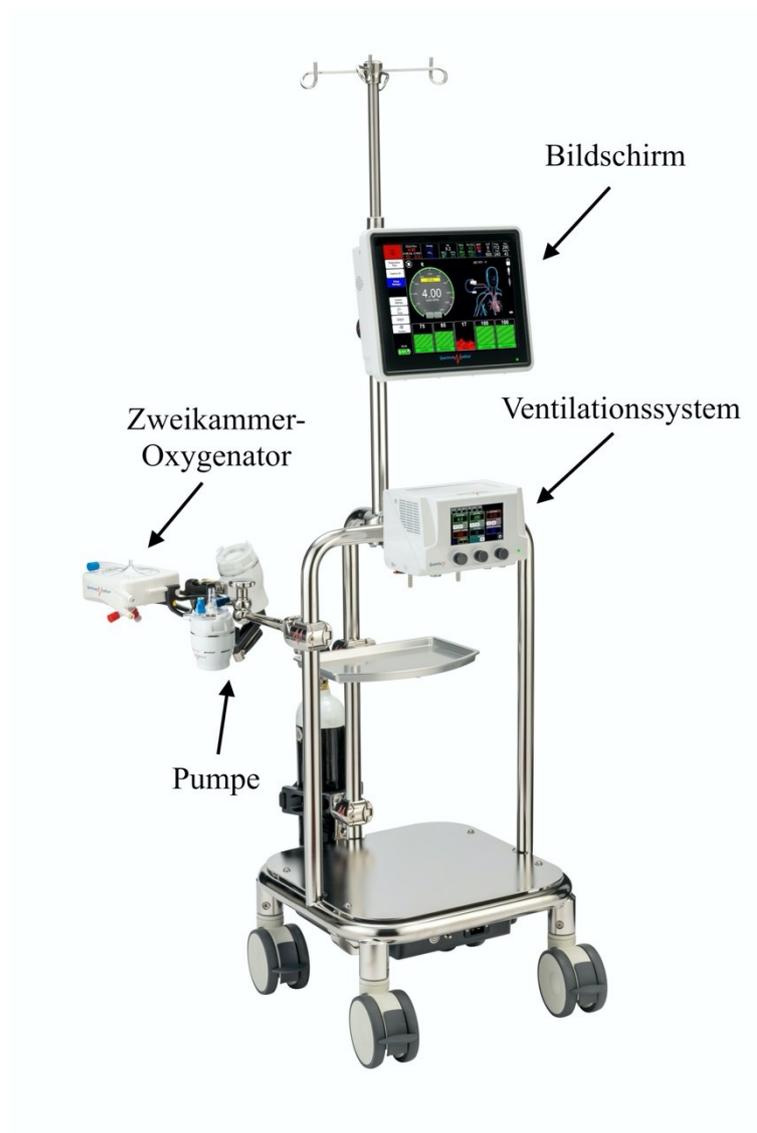


Abbildung 7: stationäre ECMO-Einheit (Quantum Perfusion Systems) der Firma Spectrum Medical International (Werksfoto, mit freundlicher Genehmigung).

1.10. Chancen und Risiken einer ECMO-Therapie

Es handelt sich bei einer ECMO nicht um eine kausale Therapiemöglichkeit, sondern um die Stabilisierung des Patienten bis zur Heilung (*bridge to recovery*), Implantation eines Spenderorgans (*bridge to transplant*), oder künstlicher Unterstützungssysteme (*bridge to bridge*). Außerdem kann eine ECMO einen Zeitgewinn bei fehlenden Patienteninformationen (*bridge to decision*) ermöglichen.

Risiken einer Beatmung, wie Baro- oder Volutrauma können durch eine ECMO reduziert werden. Durch eine reduzierte Amplitude zwischen den Druckspitzen und dem notwendigen PEEP kann eine lungenprotektive Beatmung erreicht werden, auch wenn

ein Überlebensvorteil bei protektiver Beatmung durch eine ECMO noch nicht gezeigt werden konnte (Muellenbach, 2018).

Die häufigsten Probleme bei der Implantation einer ECMO belaufen sich auf iatrogene Schäden, wie misserfolgte Kanülierungen oder Verletzungen benachbarter Strukturen. Nach der erfolgreichen Implantation sind Hämostasestörungen, wie Blutungen oder Thrombosen, vordergründig. Durch das extrakorporale System kann sich ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom mit entsprechender Blutungsneigung entwickeln oder auch die Aktivierung des Gerinnungssystems ausgelöst werden. Diese Aktivierung kann über Verbrauchskoagulopathie und einem dadurch entstehenden Mangel an Thrombozyten (Thrombozytopenie) bis hin zu einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIG) führen.

Außerdem kann es bei einer VA-ECMO und der dementsprechend arteriell eingebrachten Kanüle zu einer verminderten Durchblutung der unteren Extremitäten kommen. Die Effizienz des ECMO-Systems kann durch an die Gefäßwand angesaugte Kanülen oder bei zu nah aneinander liegenden Kanülen durch Rezirkulation von frisch oxygeniertem Blut reduziert sein.

Nosokomiale Infektionen treten gehäuft auf. Jedoch sind vor den katheterassoziierten Infektionen in erster Linie beatmungsbedingte Pneumonien relevant (Muellenbach, 2018; Sidebotham, 2011).

Es liegen einige relative Kontraindikationen für eine ECMO-Implantation vor. Wird ein Patient schon über einen längeren Zeitraum als sieben Tage mit einer invasiven Beatmung mit einer Frischgas-Sauerstoffzufuhr von über 90% ($FiO_2 >90$) und einem Druck von mehr als 30 mbar unterstützt, muss der Einsatz und die Vorteile einer ECMO ausgiebig evaluiert werden (besonders in Hinblick auf den erwartbaren Nutzen, da es sich bei der ECMO nicht um eine kausale Art der Therapie handelt). Gleiches zählt für eine vorliegende intrakranielle Blutung, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch: COPD) vom Stadium 4 nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD-IV) und eine chronische Herz- oder Niereninsuffizienz. Des Weiteren zählen auch eine fortgeschrittene Leberzirrhose, eine eingeschränkte Lebenserwartung unter einem Jahr, ein sehr hohes Alter, ein bestehendes Multiorganversagen und eine prolongierte kardiopulmonale Reanimation mit einer dadurch bedingten inadäquaten Gewebepfusion dazu (Muellenbach, 2018).

1.11. Diagnose Covid-19 mit Antigen- und PCR-Tests

Eine schnelle und einfache Möglichkeit zur Detektion einer Covid-19-Infektion sind Antigen-Schnelltests. In einer Studie von Mak et al. (2020) zeigte sich eine 105-fach geringere Empfindlichkeit des Antigentest im Vergleich zu der RT-PCR. Zwischen 11,1% und 45,7% der Patienten, die durch RT-PCR positiv getestet waren, konnten durch Antigen-Schnelltests bestätigt werden. Dementsprechend sollte der Antigen-Schnelltest nur als Zusatz in Kombination mit RT-PCR-Tests genutzt werden (Mak et al., 2020). Eine andere Studie konnte darstellen, dass vor allem bei wenig vorhandenem Virusmaterial keine positiven (validen) Ergebnisse durch Antigen-Schnelltests nachgewiesen werden konnten (Yamayoshi et al., 2020). Entsprechend hängt das Ergebnis der Antigen-Schnelltests vom Probeentnahmezeitpunkt ab (Albert et al., 2021; Krüttgen et al., 2021; Torres et al., 2021). Bei Albert et al. (2021) lag die Spezifität der Antigen-Schnelltests zwischen 96% und 100% (95% KI: 98,7-100%) und die Sensitivität bei 79,6% (95% KI: 67,0-88,8%). In einer weiteren Studie wurde die Sensitivität mit 100%, 95%, 44,8% oder 22,2% bei einem *crossing threshold* (C_T -Wert) von < 25 , $25 - <30$, $30 - <35$ und ≥ 35 angegeben (Krüttgen et al., 2021).

In einer aktuellen Studie von Lawrence Panchali et al. (2022) lag die höchste Sensitivität (65,2% bis 69,6%) als auch Spezifität (65,2% bis 69,6%) bei RT-qPCR-Testungen aus dem Nasopharyngealtrakt.

Da der Großteil der oben erwähnten Studien eine Sensitivität deutlich unter 95% zeigte, handelt es sich bei der RT-qPCR um keinen optimalen Standard. Bei einem negativen Testergebnis ist eine Erkrankung nicht vollständig auszuschließen. Daher sind weitere Testmöglichkeiten mit einer hohen Sensitivität in der Diagnostik von Covid-19-Infektionen nützlich. Eine mögliche Option könnte die Computertomographie sein.

1.12. Die Computertomographie

Im Jahr 1972 wurde die Computertomographie zum ersten Mal im klinischen Zusammenhang verwendet. Nur sieben Jahre später wurde dem Erfinder Sir Godfrey Hounsfield der Nobelpreis für Medizin überreicht. Mittlerweile ist sie aus der klinischen Alltagsdiagnostik nicht mehr wegzudenken (Stiller, 2011).

Mit der Computertomographie können überlagerungsfreie Schichtbilder akquiriert werden. Selbst geringe Unterschiede in der Dichte von den eng benachbarten

Weichteilgeweben im Abdomen oder Thorax können scharf voneinander differenziert werden (Alkadhi, 2011).

1.12.1 Aufbau und Funktion

Die Hauptbestandteile eines CT sind eine Röntgenröhre und ein gegenüberliegender Detektor in einer kreisförmigen Aufhängung, der *CT-Gantry*. Röntgenröhre und Detektor befinden sich in einer kontinuierlichen Rotationsbewegung um den Patienten herum (Stiller, 2011). Außerdem kann durch eine röhrenseitige Blende die Röntgenstrahlung auf eine konkrete Schicht begrenzt werden.

Bei einer CT-Untersuchung wird der Röntgen-Absorptionskoeffizient μ in jeder einzelnen Schicht innerhalb identisch großer Volumenelemente (Voxel) ermittelt. In der Regel weisen die Schichten eine Dicke von 0,5 bis zu 10 mm auf. Dieser Koeffizient μ wird für jeden einzelnen Voxel gemittelt und in einem Grauwert im resultierenden Pixel der CT-Untersuchung dargestellt. Die typische Anzahl von Pixeln für ein CT-Bild beträgt 512 x 512 Pixel bei Größenverhältnissen zwischen 0,2 x 0,2 mm² und 1 x 1 mm². Das gesamte Messfeld hat somit einen durchschnittlichen Durchmesser von 100-500 mm (Alkadhi, 2011).

1.12.2 Messmethoden (Hounsfield-Einheiten)

Bei der Durchführung einer CT-Untersuchung werden die Datensätze aufgrund der Verteilung der Schwächungskoeffizienten in unterschiedlichen Graustufen dargestellt. Die Graustufen (beschrieben in Hounsfield-Einheiten (HU)) spiegeln den sogenannten Schwächungskoeffizienten μ (x, y, z; dreidimensionale Verteilung) wider. Zur Berechnung dieses physikalischen Koeffizienten wird folgende Formel verwendet:

$$CTWert = \frac{\mu - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser}} * 1000HU$$

Im Grunde handelt es sich um eine nach oben offene Skala. Innerhalb der Skala gibt es zwei festgelegte Werte: zum einen für Luft bei -1000 HU und für Wasser bei 0 HU.

Spongiöses Knochengewebe, wie es in Wirbelkörpern vorhanden ist, liegt mit dem CT-Wert zwischen 400-800 HU. Bei kompaktem Knochen oder Metall (z. B. Implantaten) liegen diese Werte deutlich oberhalb von 1000 HU. Fettgewebe mit <-100 HU lässt sich gut von den teils überlappenden Werten der Bauchorgane (0-70 HU) abheben (Stiller, 2011).

In dieser Arbeit nimmt die physiologische Dichte des Lungenparenchyms den größten Stellenwert ein. Diese befindet sich nach Albes et al. (2017) bei gesundem Lungenparenchym in einem Bereich von -850 bis -900 HU. Bei emphysematösen Lungenerkrankungen nimmt dieser Wert ab, während u.a. Pneumonien zu einer Anhebung der Dichtwerte kommen kann.

1.12.3 Der Stellenwert der CT in der Lungendiagnostik

Für viele Lungenerkrankungen dient die CT als Diagnostik der Wahl. Neben der akuten Lungenembolie, der chronischen pulmonalen Hypertonie, interstitiellen Erkrankungen oder Infektionen der Lunge kommt die CT auch zum Staging bei Bronchialkarzinomen oder der Quantifizierung von Emphysemen zum Einsatz (Feng et al., 2020; von Räden et al., 2017; Welte, 2014).

1.13. Die CT zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Covid-19

Die CT-Untersuchung der Lunge wurde in vielen Ländern in der Frühdiagnostik von Covid-19 eingesetzt. Ein häufiger Grund dafür waren fehlende Testmöglichkeiten (Ai et al., 2020). In den bisher veröffentlichten Studien wird eine Sensitivität der CT für die Detektion einer Covid-19-Infektion zwischen 61% bis zu 99% angegeben (Fang et al., 2020; Inui et al., 2020; Pontone et al., 2021).

In einer Studie von Fang et al. (2020) wurden Personen eingeschlossen, die sich entweder in den letzten 14 Tagen in Wuhan aufgehalten hatten oder als Kontaktperson von symptomatischen Personen mit Husten oder Fieber in Frage kamen. Außerdem beklagten diese Patienten zudem Fieber oder Atemwegssymptome ohne bekannte Genese. Zeigte sich der erste Covid-Test negativ, wurde dieser täglich wiederholt. Des Weiteren lag bei allen eingeschlossenen Personen eine kontrastmittelfreie CT-Untersuchung (Schichtdicke 5 mm) und ein positiver RT-PCR-Test im Abstand von bis zu maximal 3 Tagen vor. Die Befundung der CT-Untersuchung stütze sich auf die in anderen Studien beschriebenen Merkmale für Covid-19-Erkrankungen in CT-Untersuchungen, wie Milchglatrübungen, Crazy-Paving-Muster oder Konsolidierungen. Diese Anomalien zeigten sich bei Patienten ohne schwere Dyspnoe während ihres Krankenhausaufenthaltes nach etwa 10 Tage ab dem Symptombeginn am ausgeprägtesten (Pan et al., 2020; Song et al., 2020).

Nicht alle Patienten mit einer Covid-19-Infektion weisen eine respiratorische Symptomatik auf. Erste Beschwerden können sich zu Beginn auch als alleinige

gastrointestinale Problematik darstellen. Dabei kommt es beispielsweise zu Durchfällen, Schmerzen im Abdomen oder Erbrechen. Somit ist es genau so wichtig Diagnostik zu verwenden, die die Möglichkeit mit sich bringt, die Genese von Symptomen zu identifizieren, die schon vor oder sogar ohne respiratorische Komponente dargeboten werden (Villapol, 2020). Eine Studie von Hüll (2021) fokussiert sich zwar auf die Altersgruppe >65 Jahre, aber berichtet auch hier von einem Delir als teilweise alleinige Symptomatik in dieser Patientenkohorte (Hüll, 2021). Bei dieser Art von Symptomen könnte eine CT-Untersuchung nur dem Ausschluss weiterer Manifestationen dienen.

In einer Studie von Waller et al. (2020) fand eine Auswertung statt zu der Fragestellung, ob die Sensitivität der CT in der Covid-19-Diagnostik wirklich höher ist als von der RT-PCR. Als Ergebnis wurde der klinische Mehrwert bei asymptomatischen oder frühzeitig untersuchten Patienten in Frage gestellt. Daher wurde die CT des Thorax als mögliche Erweiterung für die Diagnostik für gerade symptomatische Covid-19-Infektionen beschrieben. Weitere Empfehlungen wurden von den Autoren nicht abgeleitet (Waller et al., 2020).

In Tabelle 2 wurden die Vergleichswerte von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert aus einer Metaanalyse von 115 Studien mit 5744 Probanden aufgelistet (Khatami et al., 2020). In der Studie wurde darauf hingewiesen, dass eine CT-Untersuchung eine geringe Sensitivität aufweist und deshalb auf eine RT-PCR-Testung nicht verzichtet werden kann. Eine RT-PCR sollte drei Mal durchgeführt werden, um die Sensitivität auf 99% anheben zu können (Khatami et al., 2020).

Tabelle 2: Sensitivität, Spezifität, positiver & negativer prädiktiver Wert für die CT des Thorax im Vergleich mit RT-PCR als Standard (aus Khatami et al., 2020)

	Kennwert (95% KI)
Sensitivität	87% (85-90%)
Spezifität	46% (29-63%)
positiver prädiktiver Wert	69% (56-72%)
negativer prädiktiver Wert	89% (82-96%)

KI = Konfidenzintervall

Teilweise wurde ein Unterschied in der Sensitivität der CT-Untersuchung in unterschiedlichen Regionen in China gezeigt. In der Studie von Xu et al. (2020) lag diese Sensitivität in Wuhan höher als in anderen Teilen des Landes. Möglicherweise ist diese Differenz durch erfahrenere Radiologen in schwer und früh getroffenen Gebieten zu erklären (Bai, Hsieh, et al., 2020; Xu et al., 2020).

In einer Studie von Inui et al. (2020) wurde eine Sensitivität von 61% gefunden. Dabei handelte es sich um Patienten von dem Kreuzfahrtschiff namens *Diamond Princess*, bei denen 73% dieser Patienten keinerlei Symptome aufwiesen (Inui et al., 2020).

Die alleinige Durchführung der Diagnostik mithilfe einer CT des Thorax bei symptomatischen Patienten sollte aufgrund von Selektionsverzerrungen nicht zu voreiligen Schlüssen führen. Da eine CT-Untersuchung in der Regel nur bei symptomatischen Patienten durchgeführt wird, sorgt das für den Effekt, dass diese häufig auch Veränderungen der Lunge aufweisen. Für asymptomatische Patienten liegen deutlich weniger Daten vor, da aufgrund von Strahlenbelastung eine Indikation für eine CT gegeben sein muss. Daher sollte der Ausschluss einer Covid-19-Infektion aufgrund einer unauffälligen CT-Untersuchung zurückhaltend angenommen werden, vor allem innerhalb der ersten 48 h nach dem Symptombeginn.

Steigt die Sensitivität, kann es zu einem Abfall der Spezifität kommen. Viele Studien aus einer Meta-Analyse von Kim et al. (2020) wiesen keine Informationen über die Spezifität auf. Bei fünf analysierten Arbeiten wurden beide Werte angegeben (Adams et al., 2020). Die Spezifität belief sich auf 25% bis zu 56%, bei Sensitivitäten von 94% bis zu 100%. Insgesamt ergab sich eine gemittelte (gepoolte) Sensitivität von 96% (95% KI: 94%, 97%). Außerdem konnte in einem Forest-Plot keine Sensitivitätsreduktion festgestellt werden, wenn die Spezifität gleichzeitig angestiegen ist (Adams et al., 2020; Chung et al., 2020; Dangis et al., 2020; Eng & Bluemke, 2020; Fang et al., 2020; Inui et al., 2020; Pontone et al., 2021).

In einer Studie von Ai et al. (2020) konnte dargestellt werden, dass Patienten die anfangs als negativ getestet und dann im Verlauf positiv wurden, einen positiven Befund in der CT zeigten. Insgesamt 67% wiesen typische Merkmale, wie Milchglastrübungen, Konsolidierungen oder netzartige Verdickungen von den interlobulären Septen auf. Vor allem in Epidemiegebieten könnte die CT-Untersuchung eine schnelle, praktikable und auch verlässliche Möglichkeit bieten in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung einer Covid-19-Infektion. Ai et al. (2020) konnten in ihrer Studie eine Sensitivität von 97%

(580/601), eine Spezifität von 25% (105/413) bzw. 68% (685/1014) ermitteln. Zudem ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von 65% und ein negativer prädiktiver Wert 83% (Ai et al., 2020).

Eine durch die Radiologen niedrig angesetzte Interpretationsschwelle in der Covid-19-Diagnostik erhöht zwar die Sensitivität, wirkt sich jedoch ungünstig auf die Spezifität aus (Eng & Bluemke, 2020). Um einen festen Ablauf in der Diagnostik von Covid-19 etablieren zu können, wurden standardisierte Befundsysteme (z. B. CO-RADS, Tabelle 3) eingeführt, damit die Interpretation auch an Spezifität gewinnt (Prokop et al., 2020; Salehi et al., 2020; Simpson et al., 2020).

Das CO-RADS Befundungssystem ist ein objektiv einsetzbares Schema zur Bewertung von thorakalen CT-Untersuchungen bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Covid-19-Infektion. Mithilfe der Einteilung in sechs einfach zu unterscheidende Kategorien kann der Grad für eine Beteiligung der Lunge unkompliziert bestimmt werden. Es besteht eine hohe Interrater-Reliabilität. Diese Aspekte erlauben einen guten Einsatz in der klinischen Praxis (Penha et al., 2021; Prokop et al., 2020; Salehi et al., 2020).

Tabelle 3: Befundungssystem CO-RADS von Covid-19 (Prokop et al., 2020; Salehi et al., 2020)

CT-Befund (Beschreibung)	Einteilung	Grad des Verdachts
Scan-Technik ungenügend für Score-Vergabe	0	nicht interpretierbar
Normal oder für eine Infektion untypische Veränderungen	1	sehr niedrig
Typisch für andere Infektionen, aber nicht Covid-19	2	niedrig
Bildgebungszeichen vereinbar mit Covid-19, aber auch mit anderen Erkrankungen	3	zweideutig / unsicher
Verdacht auf Covid-19	4	hoch
Covid-19-typische Veränderungen	5	sehr hoch
Ausschließlich über positiven Real-Time PCR für SARS-CoV-2	6	nachgewiesen

1.14. Dichtemessungen im CT zur Prognosebestimmung von Covid-19

Dass ein hoher Anteil an stark verdichtetem Lungenparenchym, gemessen im CT, einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad einer Covid-19-Infektion aufweist, wird aus einer Studie von Bressem et al. (2020) ersichtlich. In dieser retrospektiven Studie wurden Messwerte aus der low-dose CT des Thorax mit dem späteren Krankheitsverlauf korreliert. Die Patientenauswahl fand anhand einer durch RT-PCR bestätigten Covid-19-Infektion bei Vorstellung in der Notaufnahme statt (Bressem et al., 2020). Es wurden 30 Patienten analysiert. Bei Patienten mit einem Restvolumen hoher Dichte zeigte sich häufiger die Indikation eines intensivstationären Aufenthaltes (OR 1,42; 95% KI: 1,09-2,00) oder für eine mechanische Beatmung (OR 1,37; 95% KI: 1,03-2,11). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass ein Restvolumen mit hoher Dichte des Lungengewebes als möglicher Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf dienen kann.

In dieser Studie wird dieser Zusammenhang ohne Volumenmessungen allein durch punktuelle Dichtemessungen untersucht. Außerdem werden die Aussagen an einer

größeren Patientenkohorte überprüft und zusätzlich eruiert, ob sich die Ergebnisse auch auf Patienten mit einem bereits fortgeschrittenen, MCS-pflichtigen Krankheitsstadium übertragen lassen, wenn dabei keine Volumina bestimmt, sondern dabei nur die Dichtewerte betrachtet werden.

1.15. Ziele & Fragestellungen

Auch wenn immer mehr Patienten mit einer schwerwiegenden Diagnose, wie hochgradiger Herzinsuffizienz oder einem ARDS, durch fortschrittliche Entwicklungen in der Versorgung mit extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystemen vor einem letalen Ausgang bewahrt werden können, ist diese Art der Versorgung sehr aufwändig, zeitintensiv und ressourcenfordernd. Gerade wenn die Kapazitäten ausgeschöpft sind und eine Wahl getroffen werden muss, welcher der Patienten von einem so hohen Aufwand profitieren könnte, wird es immer wichtiger Möglichkeiten zu schaffen, die eine objektive Perspektive erlauben. Während der Pandemie bekam das Problem der Triage Aufmerksamkeit bis auf die Regierungsebene und sorgte abschließend für eine Anpassung des Infektionsschutzgesetzes. Die Fragen dieser Arbeit sind:

1. Stellt die punktuelle Dichtemessung (ROI) der Lunge im CT ein aussagekräftiges Maß für die Überlebenschancen von schwer erkrankten ECMO-pflichtigen Covid-19-Patienten dar?
2. Wenn ja, gibt es einen Cutoff-Wert, der als einfaches Kriterium zur Prognose herangezogen werden kann?
3. Ergeben sich Besonderheiten innerhalb der Verlaufsmessungen?

2. Probanden und Methoden

2.1. Aktenzeichen der Ethikkommission

Diese Arbeit erhielt am 26.08.2021 ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studien-Nr.: 2021-1630). Am 18.08.2023 wurde ein Amendment bezüglich einer Kontrollgruppe mit ECMO-pflichtigen Covid-19-negativen Patienten von der Ethikkommission angenommen.

2.2. Design des Studienaufbaus

Diese Studie betrachtet retrospektiv alle Covid-19-positiven Patienten mit MCS, die an der Klinik für Herzchirurgie am UKD im Zeitraum von März 2020 bis Mai 2021 behandelt wurden. Dabei wurden nur Patienten ausgewählt, die im Verlauf des Krankenhausaufenthalts eine bzw. zwei CT-Untersuchungen des Thorax erhalten haben. Außerdem wird zum Vergleich eine weitere Gruppe ohne Covid-19 ausgewertet. Diese Kontrollgruppe setzt sich aus nicht an Covid-19 erkrankten MCS-pflichtigen Patienten zusammen, die in dem Zeitraum von Juni 2015 bis Oktober 2022 an der Klinik für Herzchirurgie am UKD behandelt wurden und zwei aufeinanderfolgende CT-Untersuchungen erhielten. Zum Einschluss in die Studie kamen nur Patienten der Klinik für Herzchirurgie des UKD in Frage, die initial im UKD oder in einem externen Krankenhaus aufgenommen und im Verlauf in die Uniklinik Düsseldorf verlegt wurden. Die Daten der Patienten wurden aus einer klinikinternen Datenbank extrahiert.

2.3. Radiologische Messungen mit der Computer-Tomographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden in der initialen CT des Thorax Dichtemessungen des Lungenparenchyms durchgeführt. Diese erfolgten durch die Platzierung einer *Region of Interest* (ROI) in jedem der fünf Lungenlappen (rechter Ober-, Mittel- und Unterlappen, sowie linker Ober- und Unterlappen), sowohl in der Peripherie als auch Zentralregion in jeweils repräsentativen Regionen der Lunge an vordefinierten Bereichen (Abbildung 8). Der Durchmesser des Messfeldes betrug dabei 2 cm. Alle Messungen wurden im Picture Archiving and Communicating System (PACS) des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Düsseldorf durchgeführt.

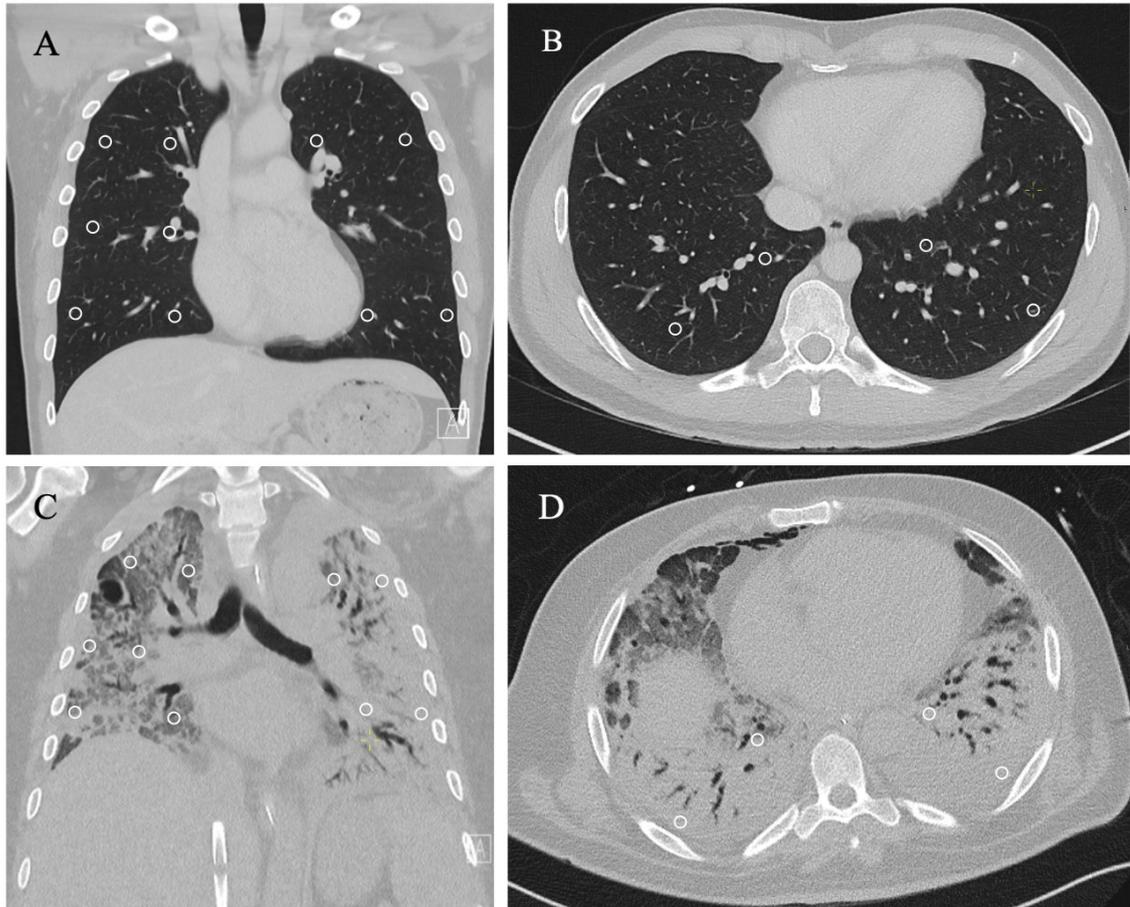


Abbildung 8: A+B=Exemplarische Darstellung der Messpunkte an einem Patienten mit gesundem Lungenparenchym in coronarer (A) und axialer (B) Rekonstruktion; C+D=Exemplarische Messpunkte an einem Covid-19-erkrankten Patienten dieser Studie unter ECMO-Therapie in in coronarer (C) und axialer (D) Rekonstruktion.

Alle CT-Untersuchungen, die während des stationären Aufenthaltes im UKD und nicht in einem externen Krankenhaus erfolgten, wurden an einem 128-Detektor-CT-Scanner (*Definition Edge* oder *Definition Flash*, Siemens Healthineers) in Rückenlage mit elevierten Armen durchgeführt. Bei allen Untersuchungen war der gesamte Thorax im Scanvolumen enthalten. Es wurde die seitens des Herstellers zur Verfügung gestellte automatisierte Röhrenstrommodulation und automatische Röhrenspannungswahl angewendet (*CareDose 4D* und *CareKV*, Siemens Healthineers).

Die Dichtemessungen des Lungenparenchyms wurden in Kooperation mit Frau Helena Peters und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Julian Kirchner aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Düsseldorf durchgeführt.

2.4. Erhebung und Sicherung der Daten

Alle erhobenen Patientendaten wurden innerhalb der klinischen Routine während des stationären Aufenthaltes erhoben. Die verwendeten Daten stammen aus dem der Klinik für Herzchirurgie (UKD) zugänglichen Patientenakten und der Datenbank PACS. Eine Microsoft-Excel-Tabelle (Version 16.66.1, Microsoft Excel, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) wurde verwendet, um die relevanten Daten aus der Patientenakte systematisch aufzuführen. Tabelle 22 im Anhang zeigt eine Übersicht aller verwendeten Parameter dieser Studie.

Diese vertraulichen Daten sind passwortgeschützt auf dem Dienstcomputer des Betreuers hinterlegt. Zu Beginn wurden die Daten pseudonymisiert und mit einer numerischen Reihenfolge versehen und nach abschließender Bearbeitung und Auswertung anonymisiert.

2.5. Auswertung

Die statistische Beurteilung und Verarbeitung wurde mit dem Programm *SPSS* (IBM SPSS Statistics 27, IBM, Armonk, Illinois, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Bei der Datenauswertung wurden für jeden Patienten die CT-Untersuchungen mit klinisch erhobenen Daten korreliert.

Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wurden Häufigkeiten, Minimum, Maximum, Mittelwerte und Standardabweichungen erarbeitet. Diese wurden durch Balken- bzw. Kreisdiagramme, Tabellen, graphischen Abbildungen und Kreuztabellen ergänzt. Die Signifikanz von Zusammenhängen in Kreuztabellen wurde mithilfe von Chi²-Tests berechnet. Da die Patientenanzahl in dieser Studie $n > 30$ betrug, hat das nicht Vorliegen einer Normalverteilung keine Relevanz auf die durchgeführten statistischen Tests (Salkind, 2010).

Für die Darstellung von Gegensätzen im Überleben wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und zensierte Ereignisse mit senkrechten Strichen markiert. Der Zeitraum für die entlassenen Patienten wurde für die bessere Vergleichbarkeit bis zum Zeitpunkt der Entlassung festgelegt, da für die Kontrollgruppe keine Daten zum Follow-up vorlagen. Die Angabe der abgeleiteten 50%-Überlebenszeiten erfolgte mit einem 95%-Konfidenzintervall. Zur Signifikanztestung von Unterschieden in Kaplan-Meier-Kurven kamen Log-Rank-Tests zum Einsatz. Die Hazard Ratio (HR) wurde mithilfe einer Cox-Analyse bestimmt.

Mit Boxplots wurde die Verteilung der Dichtewerte der Patienten (sowohl von den Covid-19-Patienten als auch der Kontrollgruppe) übersichtlich dargestellt. Zu den erstellten Boxplots wurden Ergänzungen durch Angaben wie Mittelwert und t -Test (zweiseitiger p -Wert und Freiheitsgrad) aufgeführt. Vorhandene Ausreißer wurden mit einem Kreis ($>1,5$ -fachen Interquartilsabstand vom dritten/ersten Quartil entfernt) oder einem Sternchen ($>2,5$ fache über-/unterhalb) dargestellt. Es wurden sowohl ungepaarte als auch gepaarte (verbundene) t -Tests verwendet. Zur Feststellung eines Unterschiedes von Mittelwerten kamen Varianzanalysen zum Einsatz. Diese werden im Englischen als *Analysis of Variance* (ANOVA) bezeichnet.

Die vorliegende Studie dient, aufgrund des retrospektiven Studiendesign, nur der Hypothesenfindung. Deshalb wurde die Signifikanzschwelle in der statistischen Auswertung auf $p < 0,05$ festgesetzt und die Alphafehlerkumulation bei multiplen Vergleichen nicht korrigiert. Die durchgeführten linearen Regressionsanalysen wurden ab einem R^2 -Wert von 20% als klinisch relevant betrachtet (also ab einer Varianzaufklärung von 5% durch den jeweiligen linearen Zusammenhang).

Außerdem wurde eine ROC-Kurve in der Auswertung zur Optimierung des Trennwertes genutzt. Anhand dieses Wertes wurde eine Kategorisierung durchgeführt.

Als Normwerte für die Dichte des Lungenparenchyms wurden die Werte verwendet, die Heremans et al. in einer Studie mit 45 Probanden ermittelt haben: Der physiologische Normalwert für Lungenparenchym beträgt $-871,7$ HU ($\pm 36,7$) bei totaler Lungenskapazität und $-809,5$ HU ($\pm 62,6$) bei funktioneller Residualkapazität (Heremans et al., 1992).

In der gesamten Arbeit wurde die Bezeichnung *Patient* gleichbedeutend für beide Geschlechter verwendet. Für Aufteilungen wurden geschlechtsspezifische Formulierungen (z.B. Männer und Frauen) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten der Patienten

Insgesamt wurden 113 Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach dem Ausschluss von 15 Patienten (7 Frauen und 8 Männer) aufgrund von fehlenden Informationen konnten 98 Patienten ausgewertet werden. Das Patientenkollektiv beträgt n=98, von denen 76 (77,6%) männlich und 22 (22,4%) Patienten weiblich sind. Das Durchschnittsalter beträgt 53 Jahre, die mittlere Größe 174 cm und das Gewicht liegt im Mittel bei 87 kg. Insgesamt weisen 71 von den in der Studie eingeschlossenen 98 Patienten eine zweite Verlaufs-CT-Untersuchung auf (Covid-19: n=39; Kontrollgruppe: n=32. Im Folgenden findet sich eine Übersichtstabelle mit allen Patienten und der Unterteilung für die Covid-19- und Kontrollgruppe (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Daten (Größe, BMI, Gewicht, Alter) mit den Angaben Mittelwert (Minimum-Maximum), unterteilt in alle Patienten, die Covid-19-Gruppe und die Kontrollgruppe

	Gesamt (n=98)	Covid-19 (n=66)	Kontrollgruppe (n=32)
Größe (cm)	173,56 (112-195)	173,9 (136-195)	172,7 (112-190)
BMI (kg/m²)	28,6 (13-48)	29,9 (22-48)	26,1 (13-40)
Gewicht (kg)	86,6 (30-154)	90,2 (50-154)	78,9 (30-130)
Patientenalter (Jahre)	53,2 (8-78)	55 (19-74)	48 (8-78)

Abbildung 9 zeigt die Verteilungen der vier Merkmale aus der Tabelle 3. Der direkte Vergleich von Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe wird durch die gestapelten Balken ermöglicht.

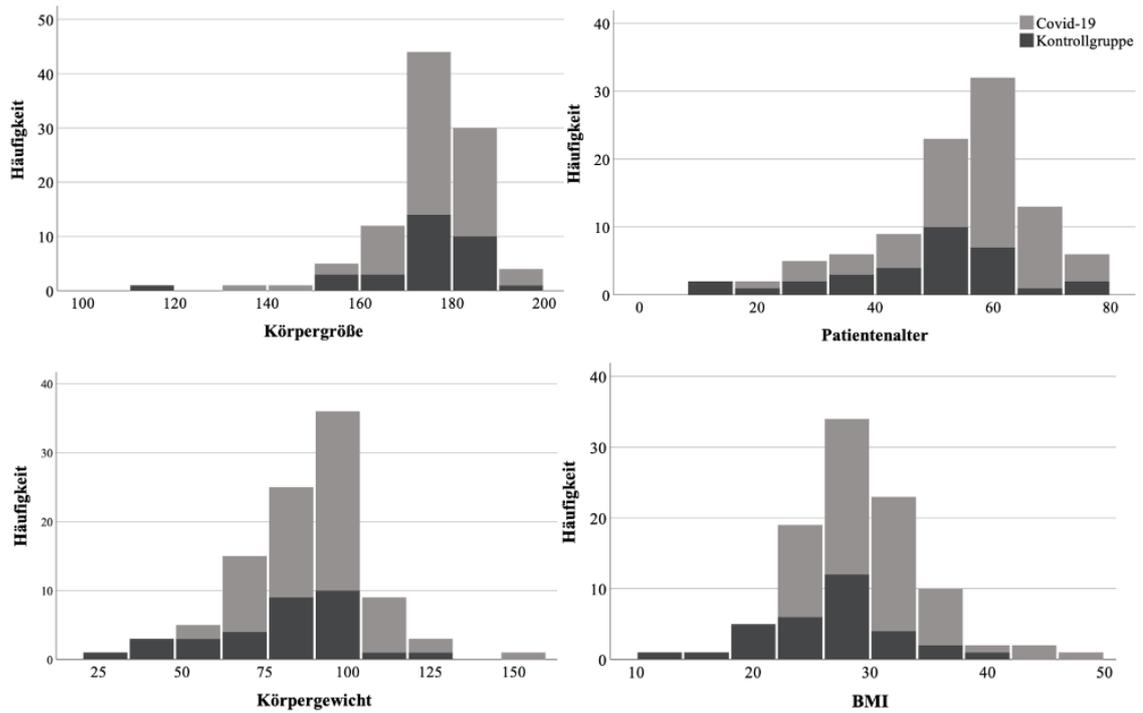


Abbildung 9: Verteilung von Kenngrößen der Patienten: Körpergröße, Gewicht, BMI und Alter. Hellgrau: Covid-19-Gruppe, Dunkelgrau: Kontrollgruppe.

3.2. Hauptdiagnosen

Die Hauptdiagnose der Kontrollgruppe lautete in den meisten Patientenfällen ARDS. Abbildung 10 stellt die Aufteilung der durch die Hauptdiagnosen betroffenen Organsysteme in einem Kreisdiagramm dar. In Tabelle 24 im Anhang findet sich eine detaillierte Übersicht der Diagnosen von allen Patienten der Kontrollgruppe.

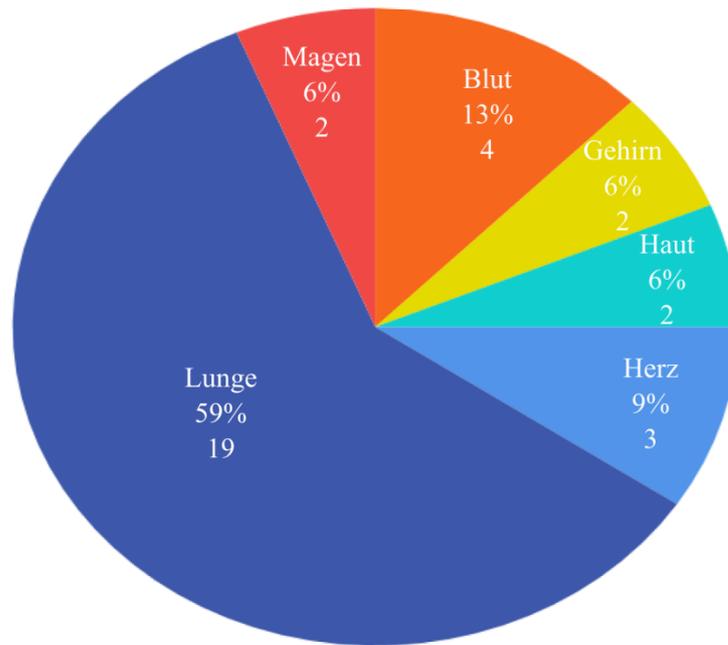


Abbildung 10: Verteilung der Hauptdiagnosen von den Patienten der Kontrollgruppe, eingeteilt in die betroffenen Organsysteme. Angegeben sind jeweils der prozentuale Anteil und die absolute Anzahl der Patienten.

3.3. Risikofaktoren und Komorbiditäten

In der Tabelle 5 finden sich Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei keinem Patienten wurde vorher eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit diagnostiziert.

Tabelle 5: Relevante Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren der gesamten Patientengruppe. Angegeben sind die absoluten Anzahlen (mit dem prozentualen Anteil in Klammern).

	Häufigkeit gesamt (%)	Covid-19 (%)	Kontrollgruppe (%)
Gruppengröße n	98 (100)	66 (100)	32 (100)
Hypertonus	39 (39,8)	30 (45,5)	9 (28,1)
Adipositas (BMI \geq 30)	38 (38,8)	31 (47)	7 (21,9)
Diabetes	22 (22,4)	12 (18,2)	10 (31,3)
aktiver Nikotinabusus	14 (14,3)	3 (4,5)	11 (34,4)
KHK*	14 (14,3)	3 (4,5)	11 (34,4)
COPD	10 (10,2)	7 (10,6)	3 (9,4)
kardiogener Schock	8 (8,2)	5 (7,6)	3 (9,4)
Myokardinfarkt	7 (7,1)	1 (1,5)	6 (18,8)
Hyperlipoproteinämie	7 (7,1)	3 (4,5)	4 (12,5)
Zustand nach Reanimation	5 (5,1)	2 (3)	3 (9,4)

*KHK=koronare Herzkrankheit

Tabelle 6 und Tabelle 7 stellt die Geschlechterverteilung für die entlassenen und verstorbenen Patienten dar. In der Verteilung der Verstorbenen zeigte sich mit 82,7% eine deutliche Gewichtung auf Seiten des männlichen Geschlechts. Zudem lag der prozentuale Anteil an Verstorbenen innerhalb der männlichen Subgruppe bei 81,6%.

In der Gruppe der Covid-19-Patienten verstarb etwa ein Drittel der Frauen (36,3%). Bei den Männern lag der Anteil der Verstorbenen hingegen mit 81,8% mehr als doppelt so hoch (Faktor: 2,25). Der Männeranteil von allen Verstorbenen innerhalb der Covid-19-Gruppe (91,8%) war in dieser Studie deutlich höher als bei den Frauen (8,2%). Ein Chi²-Test ergab einen Wert von 9,904 bei einem Freiheitsgrad (df) und einem asymptomatischen zweiseitigen signifikanten Unterschied von $p=0,002$ ($<0,05$) zwischen Frauen und Männern. Innerhalb der Kontrollgruppe lag der Anteil von verstorbenen Männern mit 17 Patienten (65,4%) am höchsten.

Tabelle 6: Geschlechterverteilung für Tod und Entlassung aller Patienten, der Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe

	Entlassung	Prozent	Tod	Prozent	Gesamt
Alle Patienten					
weiblich	9	40,9	13	59,1	22
männlich	14	18,4	62	81,6	76
Gesamt	23	23,5	75	76,5	98
Covid-19					
weiblich	7	63,6	4	36,3	11
männlich	10	18,1	45	81,8	55
Gesamt	17	25,8	49	74,2	66
Kontrollgruppe					
weiblich	2	18,2	9	81,8	11
männlich	4	19,0	17	81,0	21
Gesamt	6	18,75	26	81,25	32

Tabelle 7: Anteile der Verstorbenen in der gesamten Kohorte, nur unter den Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe

Anteile der Verstorbenen	Frauen	Männer
aller Patienten	17,3	82,7
der Covid-19-Patienten	8,2	91,8
der Kontrollgruppe	34,6	65,4

3.4. Krankheitsverläufe

Informationen über die Zeitpunkte der CT-Untersuchungen und die in dieser Studie beinhalteten Krankheitsverläufe der Covid-19-Patienten können den Abbildungen 11 und 13 entnommen werden. In den Abbildungen 12 und 14 finden sich die entsprechenden Darstellungen für die Kontrollgruppe.

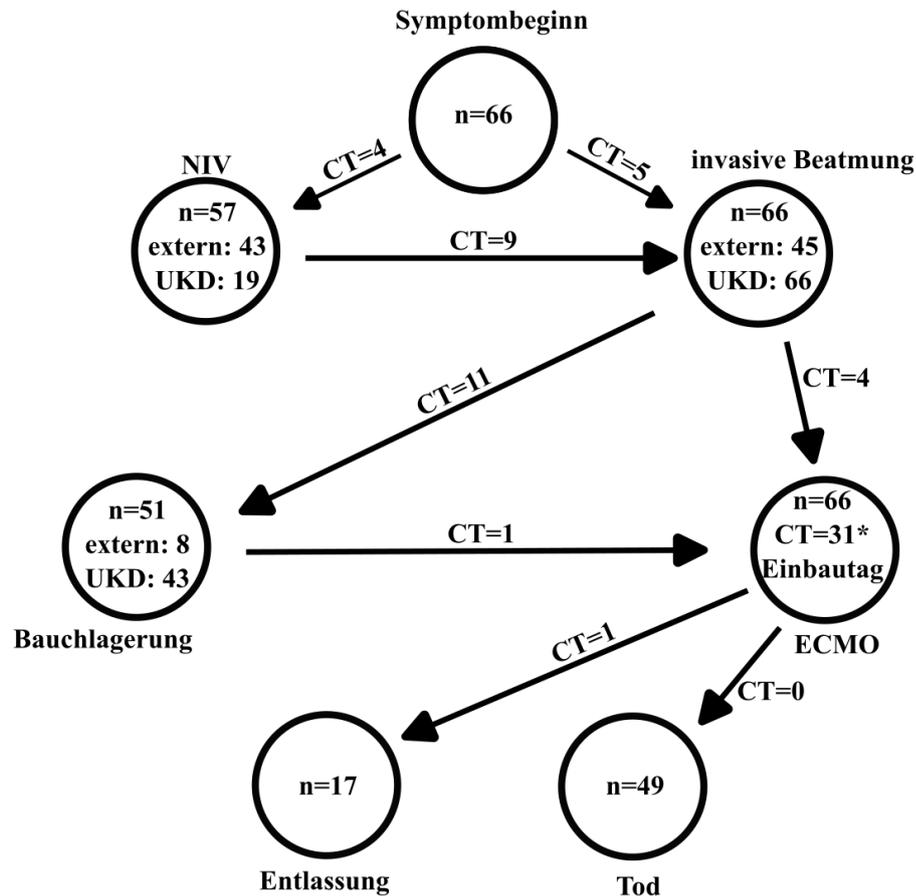


Abbildung 11: Krankheitsverläufe der an Covid-19-Erkrankten mit der Patientenzahl und Anzahl der ersten CT-Untersuchungen; Auf den jeweiligen Pfeilen befindet sich die Anzahl der durchgeführten CT-Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt. Innerhalb der einzelnen Kreise wird die Patientenzahl dargestellt und zusätzlich die Angabe, wie viele Patienten schon vorher in externen Krankenhäusern (extern) bzw. im UKD behandelt wurden. Die Gesamtzahl aus externen Behandlungen und Behandlungen am UKD kann dabei die Anzahl der Patienten übersteigen, da die Zahlen wiedergeben, dass ein Patient beispielsweise im UKD weiterhin eine NIV-Therapie erhalten hat. *) Die Zusammensetzung der 31 Patienten mit CT unter laufender ECMO ist wie folgt: Sieben CTs wurden am Implantationstag und 24 CTs während der weiteren ECMO-Laufzeit durchgeführt. Von diesen 24 Patienten wurden sechs entlassen und 18 Patienten verstarben im Verlauf.

Die Krankheitsverläufe mit Zeitpunkten der CT-Untersuchungen in der Kontrollgruppe werden in Abbildung 12 schematisch aufgezeigt. Aufgrund fehlender Daten über Zeitpunkte der NIV-Therapie, der invasiven Beatmung oder Bauchlagerung ist die Darstellung nicht identisch zu Abbildung 11.

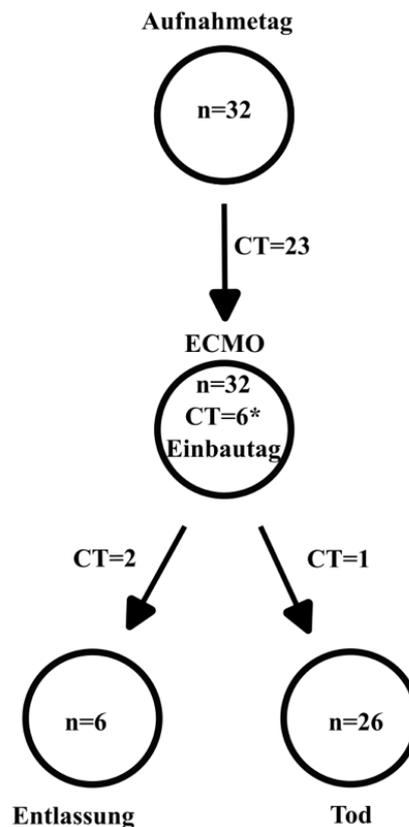


Abbildung 12: Krankheitsverläufe der Kontrollgruppe mit der Patientenanzahl und Anzahl der CT-Untersuchungen; aufgrund fehlender Daten sind in dieser Abbildung keine Informationen über NIV, invasive Beatmung oder Bauchlagerung angegeben. Zusätzlich lag nur das Aufnahmedatum und kein Symptombeginn vor.

Die Angaben in Tabelle 8, Abbildung 13 und Abbildung 14 geben einen Überblick über die in dieser Studie betrachteten Zeiträume. Im Durchschnitt erhielten die Covid-19-Patienten nach ungefähr neun Tagen nach Symptombeginn eine nichtinvasive Beatmungsunterstützung. Nach einem Zeitraum von ungefähr 15 Tagen wurde eine invasive Beatmung etabliert. Auffällig ist, dass der Mittelwert für die ECMO-Implantation nur 1,4 Tage höher liegt. Die ausführlichen Informationen mit allen Werten können dem Anhang entnommen werden (Tabelle 25).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für die in dieser Studie betrachteten Zeiträume in Tagen von der Covid-19-Patientengruppe

Dauer von - bis	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Max.
Symptombeginn - NIV (externes Krankenhaus) (n=43)	8,44	7,14	1	45
Symptombeginn - invasive Beatmung (UKD) (n=45)	15,39	9,19	0	60
Beginn der invasiven Beatmung - Bauchlagerung (n=51)	1,78	2,65	0	16
Dauer einer invasiven Beatmung (UKD) (n=43)	23,44	24,94	0	167
Verwendung einer NIV - invasive Beatmung (UKD) (n=57)	9,86	10,88	0	63
Bauchlagerung - Tod (n=37)	15,58	12,68	0	55
Verwendung einer NIV - Bauchlagerung (n=47)	10,98	11,47	1	64
Symptombeginn - CT (n=66)	15,39	8,55	0	37
Symptombeginn - ECMO (n=66)	16,83	7,95	0	52
Symptombeginn – ECMO- Explantation (n=66)	34,97	25,19	3	182
Symptombeginn - Tod (n=49)	34,63	26,16	3	182

Max.=Maximum; Min.=Minimum

Auf die einzelnen Zeiträume betrachtet lagen im Durchschnitt ungefähr 4 Tage zwischen dem Beginn der invasiven Beatmung und der ECMO-Implantation. In Abbildung 13 (Covid-19-Patienten) und Abbildung 14 (Kontrollgruppe) werden die durchschnittlichen Zeitabstände (in Tagen) zwischen den unterschiedlichen Behandlungsschritten aufgeführt.

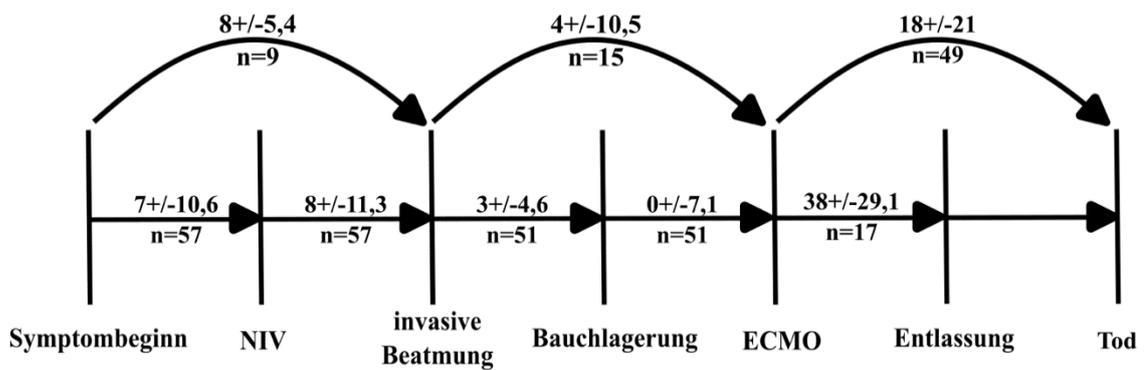


Abbildung 13: Zeitstrahl über die betrachteten Zeiträume in der Covid-19-positiven Patientengruppe dieser Studie in Tagen mit Mittelwert, Standardabweichung (auf den Pfeilen) und Anzahl der Patienten (n=66) (unter den Pfeilen). Die Abbildung soll verdeutlichen, wie viele Tage im Durchschnitt zwischen den einzelnen Kategorien vergangen sind.

Aufgrund der fehlenden Daten über NIV, invasive Beatmung und Bauchlagerung der Kontrollgruppe wird auch Abbildung 14 angepasst dargestellt. Sowohl die mittleren Zeiträume zwischen ECMO-Implantation und Entlassung als auch der Implantation und Tod sind 10 bzw. 20 Tage länger, verglichen zu den Covid-19-Patienten.

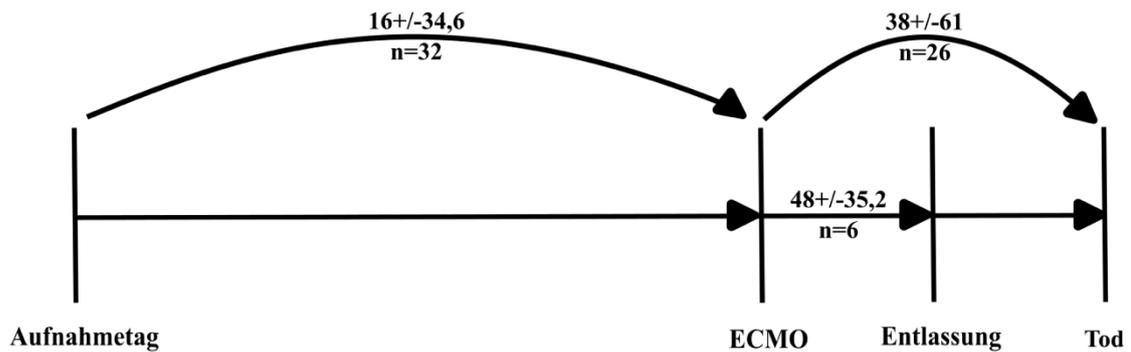


Abbildung 14: Zeitstrahl über die betrachteten Zeiträume in der Kontrollgruppe dieser Studie in Tagen mit Mittelwert, Standardabweichung (auf den Pfeilen) und Anzahl der Patienten ($n=32$) (unter den Pfeilen). Die Abbildung verdeutlicht, wie viele Tage im Durchschnitt zwischen den einzelnen Ereignissen vergangen sind.

Von den Covid-19-Patienten konnten 17 Patienten aus dem UKD entlassen werden: 12 Patienten wurden nach der ECMO-Behandlung in ein anderes Akutkrankenhaus verlegt, drei weitere wurden in eine Rehabilitationsklinik verlegt und zwei konnten direkt nach Hause gehen. Aus der Tabelle 9 wird ersichtlich, dass ein Großteil der Patienten in den anderen Akutkrankenhäusern weiter in Rehabilitationseinrichtungen (sechs Patienten) untergebracht werden konnten oder direkt nach Hause (vier Patienten und ein Patient ins Pflegeheim) entlassen wurden. Über vier Patienten konnten hierzu keine weiteren Informationen erhalten werden (lost to follow up). Eine Person hatte gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus verlassen und war danach nicht mehr kontaktierbar. Der Patient mit der längsten Aufenthaltsdauer unter den Überlebenden erlag nach Informationen aus dem Follow-up im Verlauf einem septischen Schock.

Tabelle 9: Follow-up der entlassenen Covid-19-Patienten

Aufenthalt (in Tagen)	Entlassungsort vom UKD	Dauer: Entlassung bis zum letzten Kontakt (in Tagen)	Bemerkungen: endgültige Entlassung
6	Akutkrankenhaus	26	Unbekannt
13	nach Hause	0	gegen ärztlichen Rat entlassen & telefonisch nicht erreichbar
18	Akutkrankenhaus	50	Entlassung in Reha-Klinik, dann nach Hause
18	Akutkrankenhaus	380	Entlassung nach Hause
20	nach Hause	499	Entlassung nach Hause
22	Akutkrankenhaus	67	Entlassung nach Hause, dann Reha-Klinik
24	Reha-Klinik	21	Entlassung in Reha-Klinik
24	Akutkrankenhaus	354	Unbekannt
25	Akutkrankenhaus	420	Unbekannt
30	Akutkrankenhaus	116	Entlassung in Pflegeeinrichtung
38	Reha-Klinik	556	Entlassung in Reha-Klinik
39	Akutkrankenhaus	52	Entlassung in Reha-Klinik
52	Akutkrankenhaus	60	Entlassung in Reha-Klinik
53	Akutkrankenhaus	316	Entlassung in Reha-Klinik
69	Reha-Klinik	83	Unbekannt
97	Akutkrankenhaus	10	Entlassung nach Hause
114	Akutkrankenhaus	40	an septischem Schock verstorben

3.5. Lungendichte bei der ersten CT-Untersuchung

Alle Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, hatten mindestens eine CT-Untersuchung. Im Folgenden werden die Daten der ersten CT-Untersuchung betrachtet. Die durchschnittliche Lungendichte bei allen Patienten betrug -404,51 HU. Die Tabelle 10 (für die 2. CT-Untersuchung: Tabelle 16) führt den Durchschnitt, den Median und den Wertebereich von Minimum bis Maximum, sowie die Standardabweichung auf. Die Abweichungen weisen im Vergleich zwischen den Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe ähnliche Werte auf.

Die ROI-Messungen in allen fünf Lungenlappen, jeweils peripher und zentral und den zusätzlichen Abweichungen ergeben eine umfangreiche Anzahl von Messwerten für die Bestimmung eines Mittelwertes (Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28 und Tabelle 29 im Anhang).

Tabelle 10: Erste CT aller Patienten: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung und jeweils die in den Messungen angegebenen Abweichungen (HU der ROI), aufgeteilt in die gesamte Kohorte, die Covid-19-Kohorte und die Kontrollgruppe. Die Abweichungen ergeben sich durch die Messung einer Fläche, durch die ein Mittelwert mit Abweichung errechnet wird. Diese Abweichungen werden im PACS automatisch mit angegeben.

1. CT ROI-Messungen	Dichtewerte [HU]	Abweichungen der Dichtemessungen [HU]
Gesamt (n=98)		
Minimum	-968	20
Maximum	683	399
Mittelwert	-404,51	166,4
Median	-435,5	156,5
Standardabweichung	307,42	71,7
Covid-19 (n=66)		
Minimum	-878	20
Maximum	683	374
Mittelwert	-343,79	153,52
Median	-319	146
Standardabweichung	307,72	67,55
Kontrollgruppe (n=32)		
Minimum	-968	26,15
Maximum	97,44	399
Mittelwert	-529,74	187,27
Median	-612,5	171
Standardabweichung	266,71	75,42

Eine durchgeführte lineare Regression über den Zusammenhang der Dauer vom Symptombeginn bis zur ersten CT-Untersuchung und den Dichtemittelwerten zeigte eine durchgehend steigende Tendenz mit signifikantem Ergebnis (Abbildung 15).

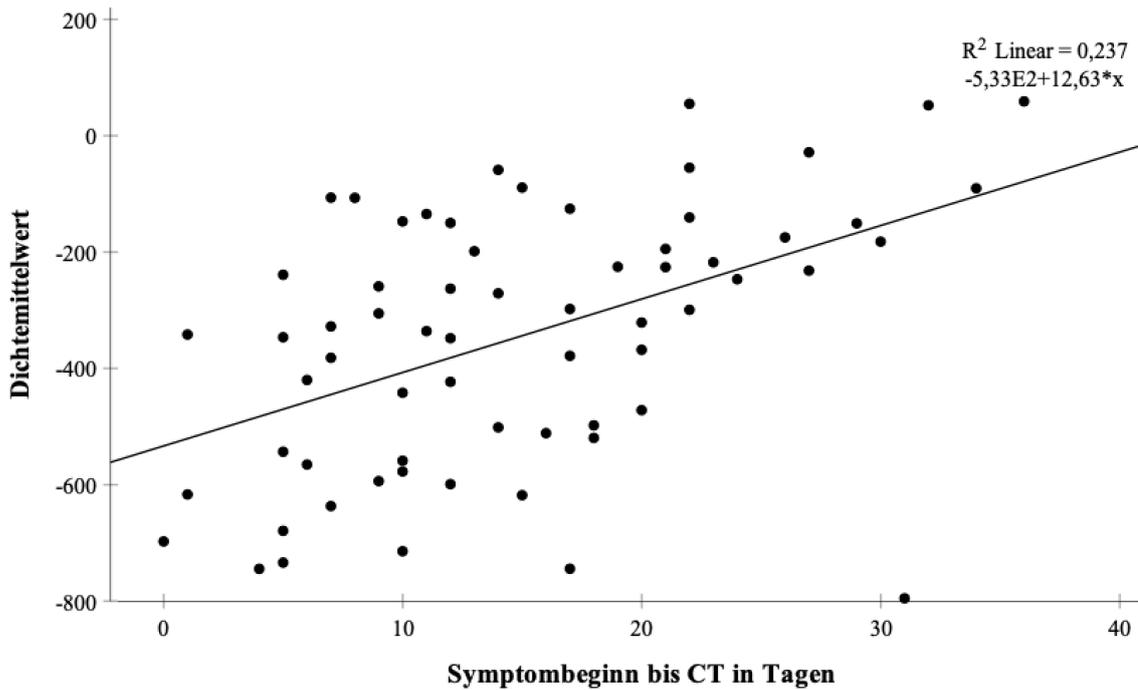


Abbildung 15: Zusammenhang von der Dauer vom Symptombeginn bis zur ersten CT und den Mittelwerten der Dichte der Covid-19-Patienten, $R^2 = 0,229$; $p = <0,001$. Der R^2 -Wert beschreibt den Anteil der Datenstreuung, die durch die Korrelation mit den Dichtemittelwerten erklärt wird. Der p -Wert gibt den Signifikanzwert aus einer begleitenden ANOVA-Berechnung an.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Covid-19- und der Kontrollgruppe vor, wobei die Dichte der Covid-19-Patienten im Durchschnitt 185,95 HU höher war als von den Patienten der Kontrollgruppe (95%-KI [94,15; 277,74]), $t(96)=4,021$; $p<0,001$. Diese Differenz wird in Abbildung 16 mithilfe von Boxplots visualisiert.

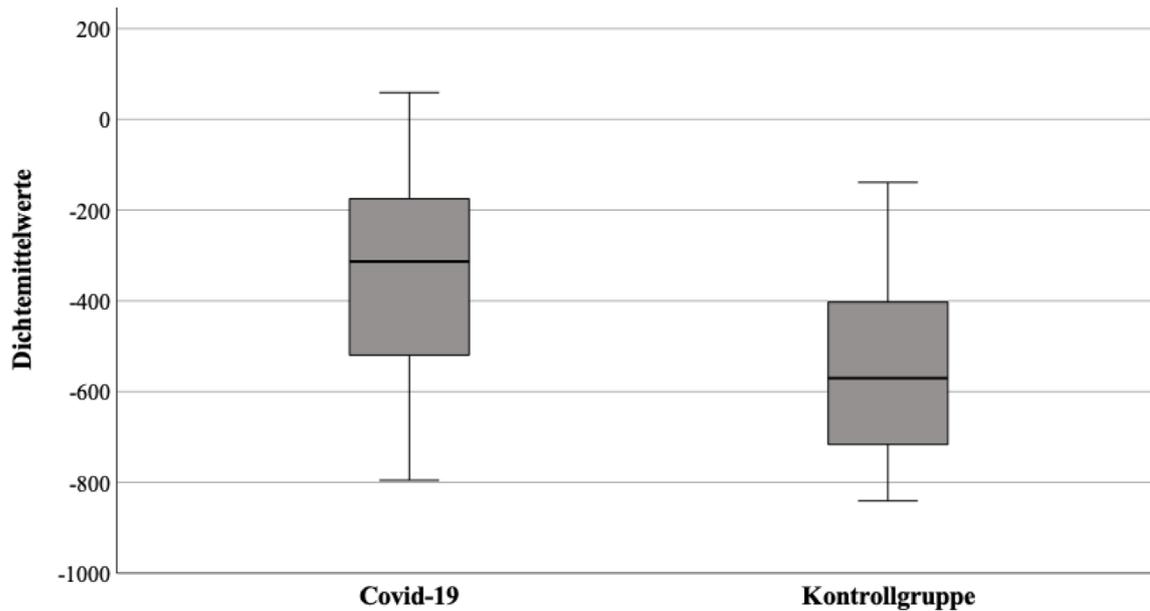


Abbildung 16: Boxplots der Dichtemittelwerte vom 1. CT von der Covid-19- und Kontrollgruppe, p (zweiseitig) = $<0,001$, somit liegt ein signifikanter Unterschied vor.

3.5.1 Verteilung der Dichte in den Patienten und Einteilung in Kategorien

Um einen Überblick zu erhalten, wie stark sich die Lungendichtemessungen in den einzelnen Patienten unterscheiden, sind in Abbildung 17 die Dichtewerte der 66 Covid-19-Patienten als Boxplots aufgeführt. Die meisten Patienten haben erhebliche Dichteerhöhungen in fast allen Lungenbereichen. Fast alle Patienten weisen eine hohe Variabilität bei den Dichtewerten auf.

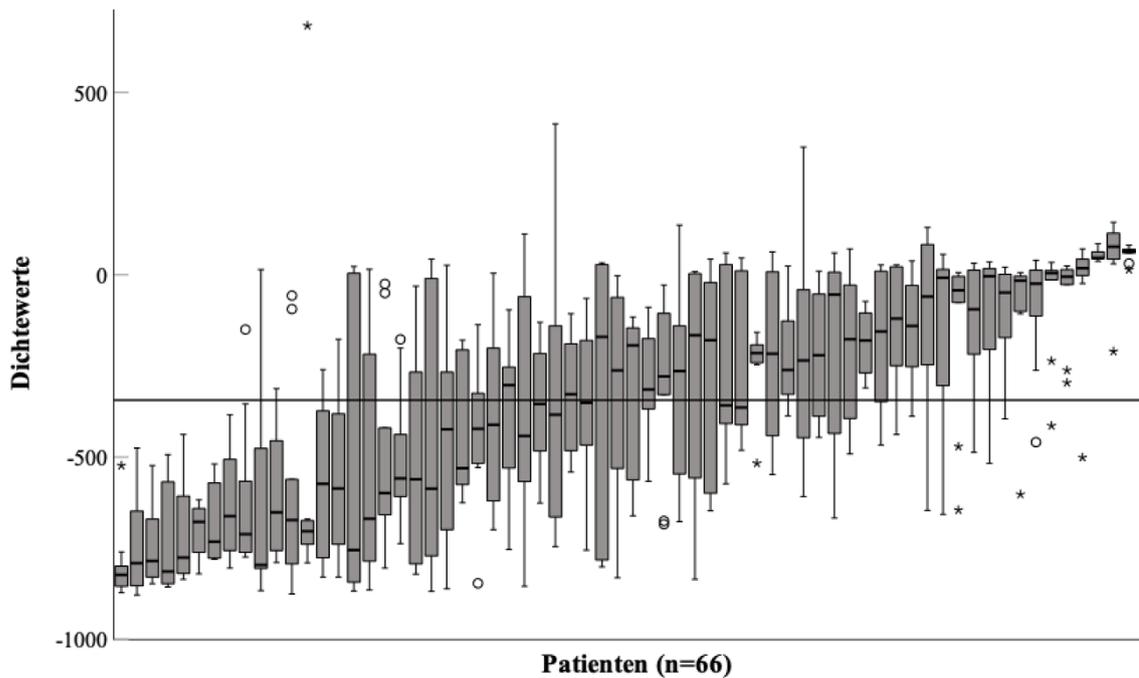


Abbildung 17: Die Dichtewerte aller Covid-19-Patienten als Boxplots (n=66). Die Werte wurden nach der Statistik sortiert. Die Patienten weisen eine große Variabilität der Dichtewerte in den einzelnen ROI auf. Zum Vergleich mit der folgenden Abbildung ist der Mittelwert aller Covid-19-Patienten von -343,79 HU als Querlinie eingezeichnet.

In der Abbildung 18 wurden die Dichtemittelwerte der einzelnen Covid-19-Patienten in einer aufsteigenden Reihenfolge aufgeführt und mit einer Linie im Mittelwert von -343,79 HU versehen. Die Covid-19-Gruppe lässt sich in Gruppen einteilen: Patienten einer vergleichsweise niedrigen Lungendichte (im Durchschnitt unter -343,79 HU) bilden die erste Gruppe (n=29). Die zweite Gruppe besteht aus 37 Patienten mit einer Lungendichte über -343,79 HU.

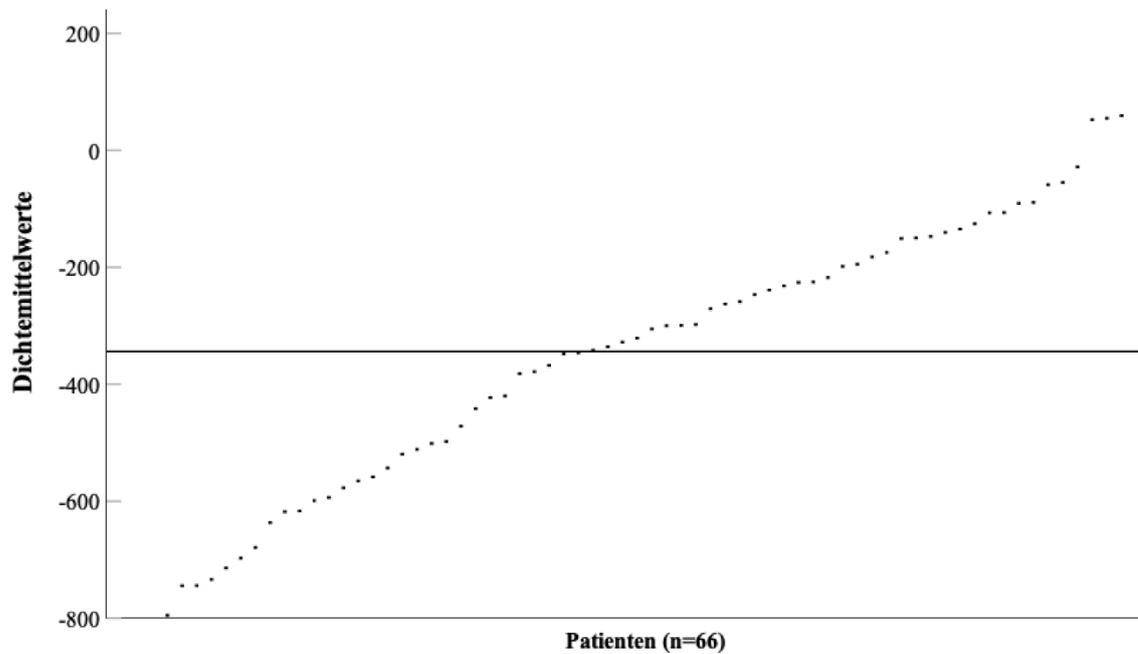


Abbildung 18: Dichtemittelwerte der Covid-19-Patienten (1. CT-Untersuchung) aufsteigend sortiert. Bei der durchgehenden Linie handelt es sich um den Mittelwert bei -343,79 HU (Median: -305,3 HU), n=29 unterhalb der Mittellinie, n=37 oberhalb der Mittellinie.

Die entsprechenden Darstellungen werden in Abbildung 19 und Abbildung 20 für die Kontrollgruppe gezeigt.

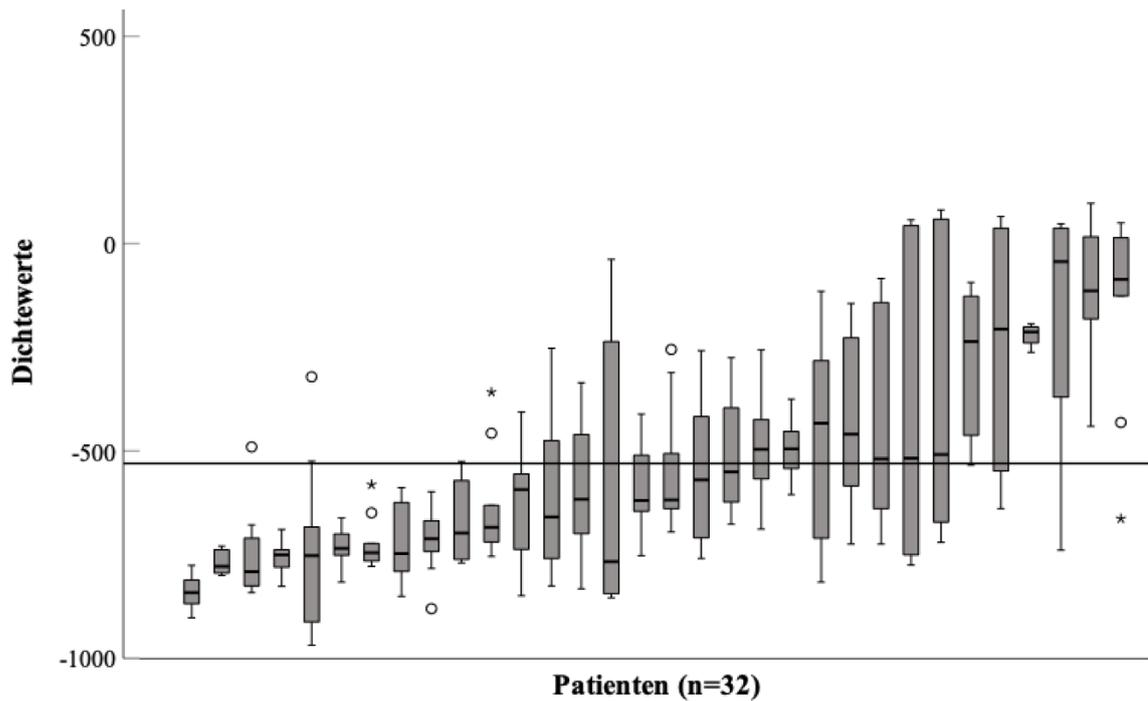


Abbildung 19: Boxplots der Dichtewerte der Kontrollgruppe. Die Linie zeigt den Mittelwert der Patienten (-529,74 HU).

Zur besseren Vergleichbarkeit findet sich in Abbildung 20 eine zusätzliche Linie, die neben der eingezeichneten Linie für den Mittelwert der Kontrollgruppe auch den Mittelwert der Covid-19-Patienten anzeigt.

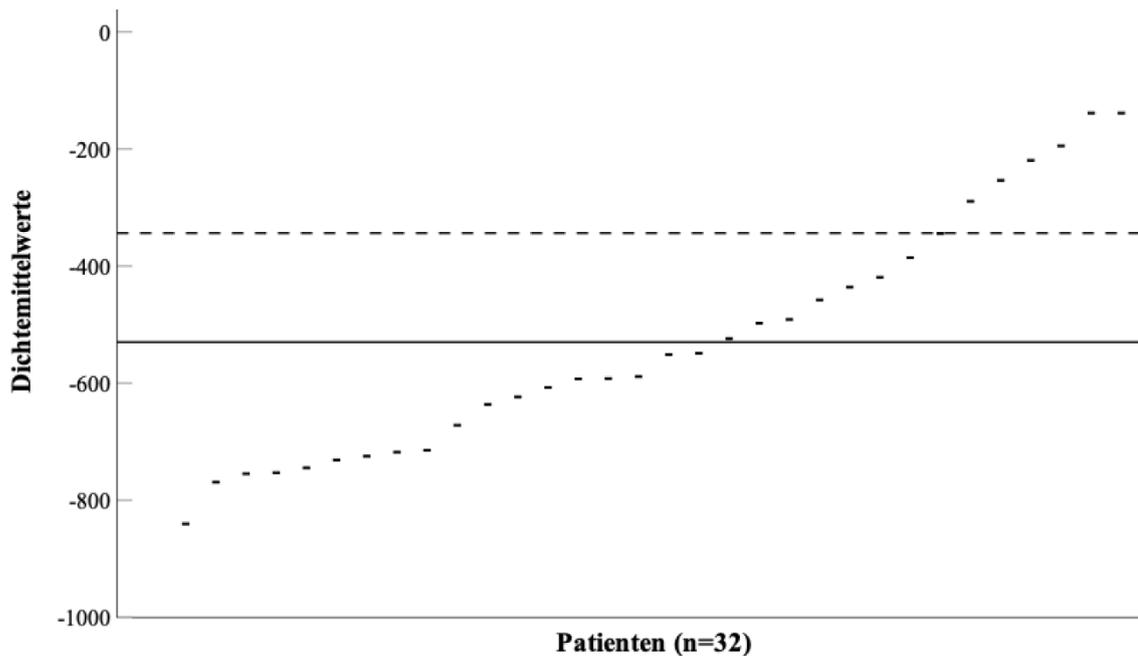


Abbildung 20: Dichtemittelwerte der Kontrollgruppe (1. CT-Untersuchung). Die individuellen Patienten wurden nach Dichtemittelwert aufsteigend sortiert. Bei der durchgehenden Linie handelt es sich um den Mittelwert der Kontrollgruppe (-529,74 HU). Die gestrichelte Linie zeigt den Mittelwert der Covid-19-Patienten (-343,79 HU).

Bei der Unterteilung der Kontrollgruppe anhand des Mittelwertes befinden sich 18 Patienten im Bereich mit einer geringeren Dichte als der Mittelwert und 14 mit einer höheren Dichte. Orientiert sich diese Kategorisierung am Mittelwert der Covid-19-Patienten befindet sich ein deutlich größerer Anteil (n=26) im Bereich der geringeren Dichte und mit n=6 ein kleiner Anteil in der Gruppe der höheren Dichte.

3.5.2 Die Durchschnittliche Lungendichte als Prognosemarker bei Covid-Patienten

Nach der Bildung von Subgruppen in den Kategorien aus Tabelle 11 wurden Berechnungen durchgeführt, um eine prognostische Aussage für die Gruppe der Covid-19-Patienten treffen zu können. Die Tabelle 11 zeigt, dass mehr Patienten mit hoher Dichte entlassen wurden als mit niedriger Dichte.

Tabelle 11: Kreuztabelle der Subgruppen, geteilt am Mittelwert -343,79 HU in der Covid-19-Kohorte

	Entlassung	Tod	Gesamt
Dichte unter -343,79 HU	4	25	29
Dichte über -343,79 HU	13	24	37
Gesamt	17	49	66

Die Durchführung eines Chi²-Tests, um die Unterschiede in den Häufigkeiten von der Kategorie niedrige oder hohe Dichte und Tod oder Entlassung festzustellen, ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(1) = 3,87, p = 0,049, \phi = 0,049$. Die erwarteten Zelhäufigkeiten lagen alle bei größer Fünf. Damit ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von Covid-19-Patienten mit hoher Dichte signifikant höher als mit niedriger Dichte. Hier ist allerdings festzuhalten, dass in diesem ersten Schritt der Schwellenwert zwischen hoher und niedriger Dichte willkürlich gleich dem Mittelwert aller Dichtewerte gesetzt wurde (das ist der Mittelwert aller Dichtewerte der Covid-19-Patienten in der 1. CT-Untersuchung).

Um den Trennwert zu optimieren, wurde in Abbildung 21 eine ROC-Kurve erstellt. Hier wurde für die *area under the curve* der optimierten Trennwert bestimmt, bei dem sowohl die Spezifität und die Sensitivität möglichst hoch sind. Für diese neue Kategorisierung in niedrige und hohe Dichte wurden die Dichtemittelwerte der Covid-19-Patienten (in der 1. CT-Untersuchung) und die Einteilung Tod oder Entlassung verwendet.

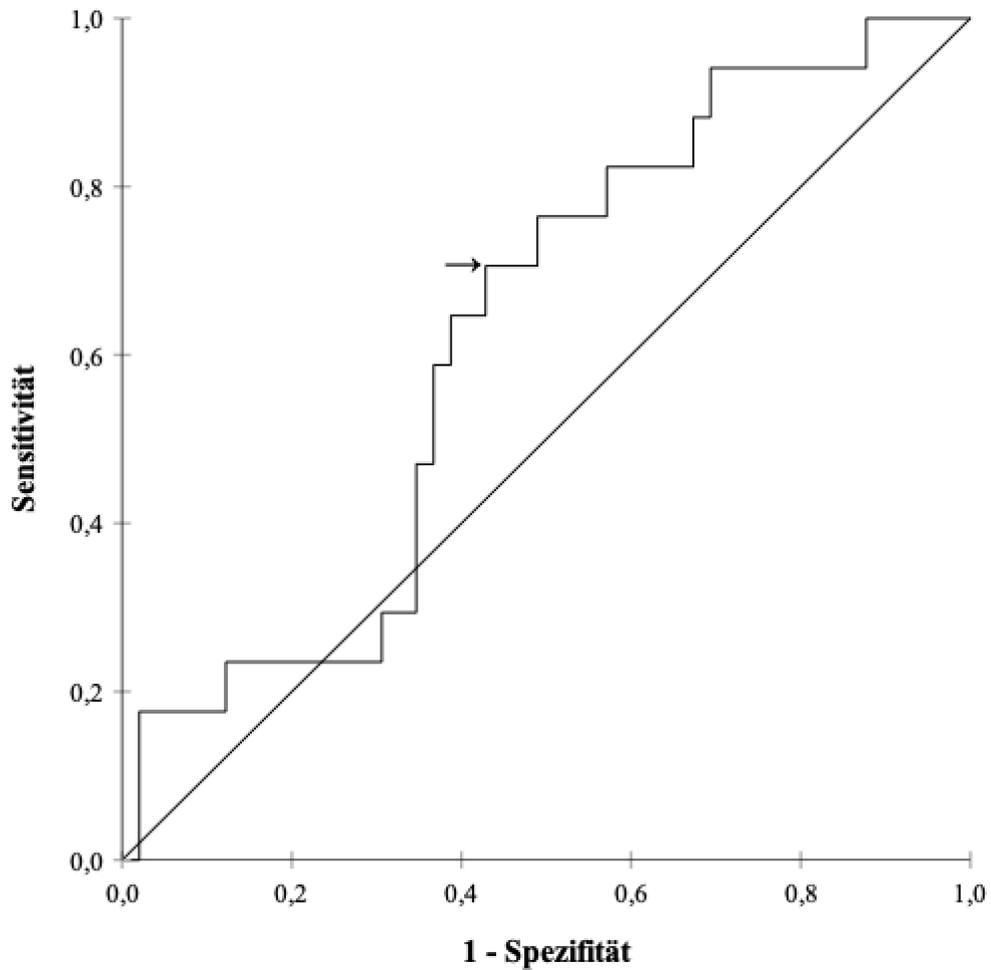


Abbildung 21: ROC-Kurve der Dichtemittelwerte der ersten CT-Untersuchung, der Covid-19-Patienten, aufgestellt gegen Tod oder Entlassung. Der Pfeil weist auf die Position des optimierten Trennwertes hin (Sensitivität: 0,706; Spezifität: 0,571 bzw. 1-Spezifität: 0,429).

Aus der Abbildung 21 ist zu entnehmen, an welcher Stelle der Kurve oberhalb der Diagonalen zugleich die höchste Sensitivität und Spezifität zu verzeichnen ist. Um den Trennwert zu finden, bei dem die Summe aus Spezifität und Sensitivität maximal ist, wurde ein Diagramm erstellt, bei dem der Summenwert gegen die Dichte aufgetragen ist (Abbildung 22). Hier wurde der optimierte Trennwert bei -313,1 HU gefunden mit einer Sensitivität von 70,6% und einer Spezifität von 57,1%.

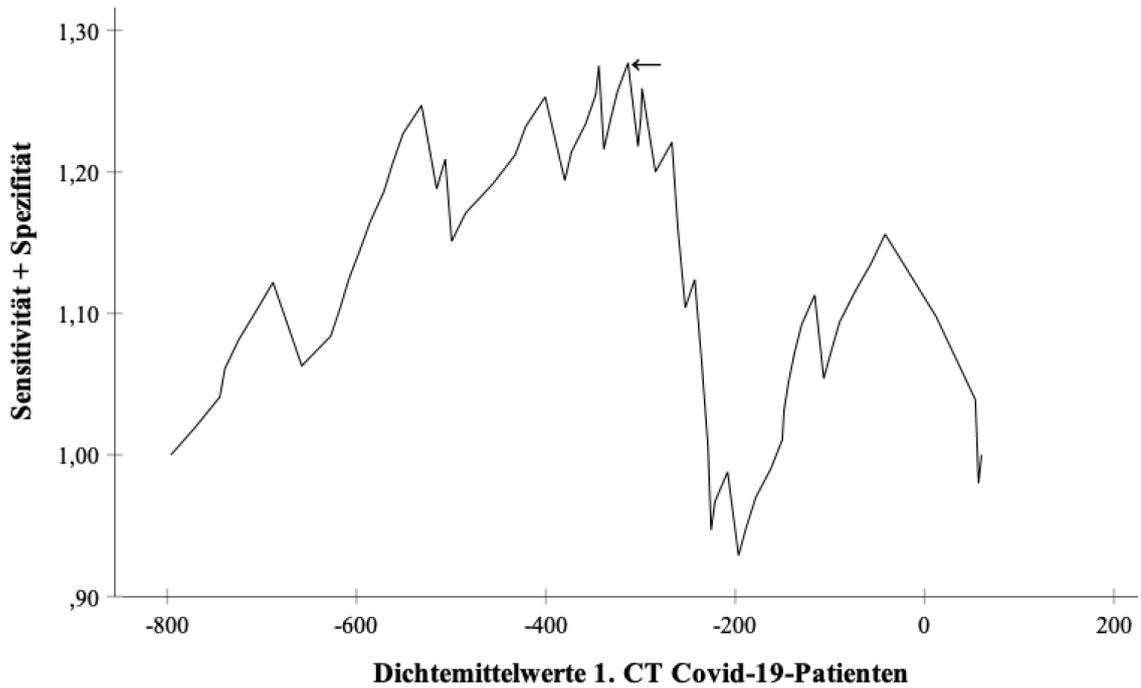


Abbildung 22: Diagramm mit den Dichtemittelwerten der ersten CT-Untersuchung der Covid-19-Patienten auf der x-Achse und der Summe aus Spezifität und Sensitivität auf der y-Achse; der Pfeil zeigt den optimierten Trennwert bei -313,1 HU. Dieser Wert ist zufällig identisch mit dem Median.

Aus dem neuen Trennwert von -313,1 HU ergibt sich eine neue Kreuztabelle (Tabelle 11). Der Chi²-Test zeigte ein signifikantes Ergebnis mit $\chi^2(1) = 3,88, p = 0,049, \phi = 0,049$. Somit wies auch diese Kreuztabelle einen Unterschied in den Häufigkeiten für die Einteilung nach niedriger und hoher Dichte mit dem optimierten Trennwert auf.

Tabelle 12: Kreuztabelle für die Covid-19-Patienten, aufgeteilt in Tod oder Entlassung und niedrige oder hohe Dichte mit dem Trennwert von -313,1 HU

	Entlassung	Tod	Gesamt
Niedrige Dichte	5	28	33
Hohe Dichte	12	21	33
Gesamt	17	49	66

3.5.3 Vergleichbarkeit der beiden Subgruppen mit Covid-19

Für die neu definierten Subgruppen innerhalb der Covid-19-Patientenkohorte werden in Tabelle 13 einige vergleichende Parameter aus den Bereichen Demographie,

Geschlechterverteilung und Dichtemessungen gegenübergestellt. In der Gruppe mit niedriger Dichte wiesen 11 Patienten einen Hypertonus auf. Innerhalb der Gruppe mit hoher Dichte gab es keinen Patienten mit dieser Komorbidität (Hypertonus). Ansonsten weisen die Verteilungen innerhalb der Komorbiditäten und Risikofaktoren keine relevanten Unterschiede auf. Somit ist davon auszugehen, dass die beiden Subgruppen in dieser Hinsicht miteinander vergleichbar sind.

Tabelle 13: Vergleich der Subgruppen (niedrige und hohe Dichte) innerhalb der Covid-19-Patientenkohorte. Cutoff = -313,1 HU.

	Niedrige Dichte (n=33)	Hohe Dichte (n=33)
Dichtemittelwert 1. CT [HU]	-525,68	-161,91
Anteil Männer (%)	29 (87,9)	26 (78,8)
Anteil Frauen (%)	4 (12,1)	7 (21,2)
Alter (Min.-Max.)	58 (19-74)	53,52 (26-69)
Größe [cm]	173,58	174,39
Gewicht [kg]	85,73	94,85
BMI [kg/m²]	28,52	31
Hypertonus	11	0
Adipositas (BMI ≥30)	11	20
Diabetes	4	8
aktiver Nikotinabusus	0	3
KHK	2	1
COPD	3	4
kardiogener Schock	2	3
Myokardinfarkt	1	0
Hyperlipoproteinämie	0	3
Zustand nach Reanimation	1	1

Min.=Minimum; Max.=Maximum

3.5.4 Vergleichende Überlebenskurven innerhalb der Covid-19-Gruppe

Nachdem festgestellt werden konnte, dass die beiden Subgruppen mit hohen und niedrigen Durchschnittslungendichten sich in der *Überlebenswahrscheinlichkeit* unterscheiden, soll im Folgenden die *Überlebenszeit* betrachtet werden. Dieses Unterkapitel zeigt Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Covid-19-Patienten, der

Kontrollgruppe, sowie Vergleiche dieser beiden Gruppen mit unterschiedlichen Abwandlungen in Kategorisierungen der Gruppen oder unterschiedlichen Zeiträumen auf der x-Achse.

Das erste dargestellte Diagramm (Abbildung 23) ist eine Gegenüberstellung von den Covid-19-Patienten mit hoher und niedriger Dichte. Der durchgeführte Log-Rank-Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen der höheren und niedrigen Dichtemittelwerte signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(1) = 6,83$, $p = 0,009$.

Für die Covid-19-Patienten mit einem niedrigen Dichtemittelwert ergab sich ein Überlebensmedian von 31 Tagen (95%-KI 27,7-34,3]). Somit kam es bei diesen Patienten eher zum Versterben als bei den Covid-19-Patienten mit einem höheren Dichtemittelwert. Diese Gruppe zeigte einen Überlebensmedian von 45 Tagen (95%-KI [38,6; 51,5]) und die Patienten in dieser Gruppe lebten damit im Durchschnitt 14 Tage länger.

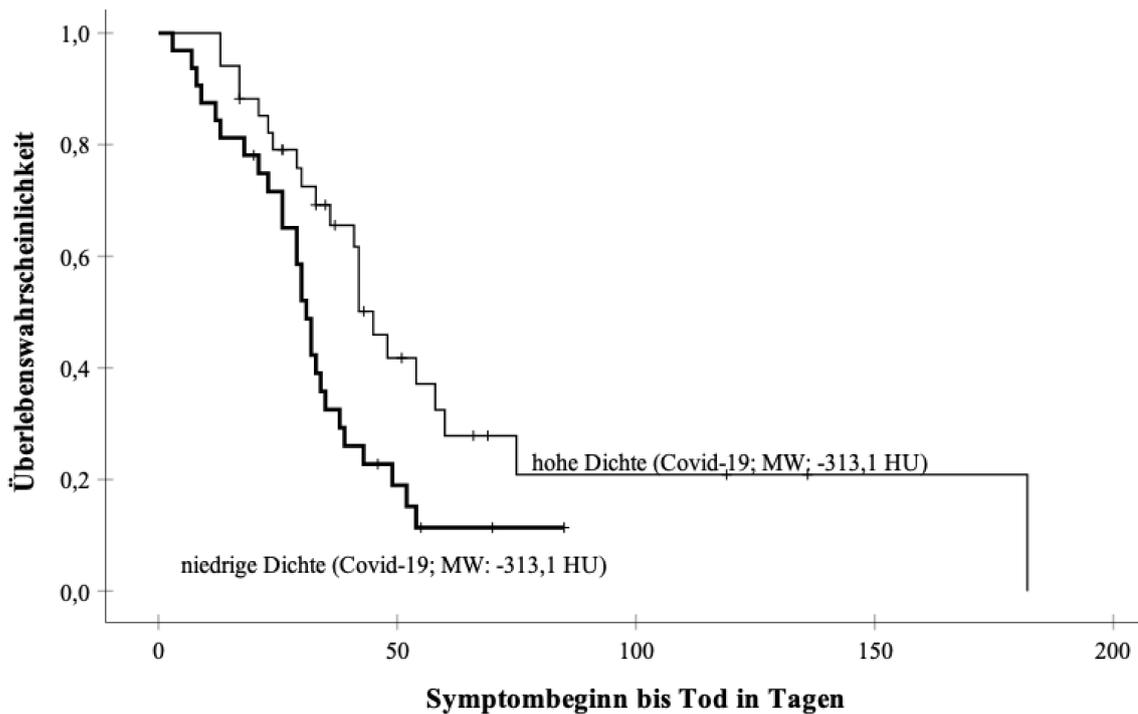


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Covid-19-Patienten, aufgeteilt in die Patienten mit einem mittleren Dichtewert oberhalb oder unterhalb des optimierten Trennwertes von -313,1 HU. Der Entlasszeitpunkt wurde in dieser Analyse als Zensur behandelt. Angegeben ist der Zeitraum vom Symptombeginn bis zum Tod in Tagen. Die 50%-Überlebenszeit liegt bei 31 Tagen innerhalb des niedrigen Dichtebereiches und bei 45 Tagen bei den Patienten mit hoher Dichte. In beiden Gruppen befinden sich $n=33$ Patienten.

Die Hazard Ratio (HR) aus einer durchgeführten Cox-Regression ist für die Patienten aus der Covid-19-Kohorte mit der niedrigen Dichte mehr als zwei Mal so groß wie die mit der hohen Dichte: $e^B = 2,232$. Der 95%-KI-Bereich (1,247-3,995) schließt den Wert 1 nicht mit ein. Damit ist der HR-Wert signifikant.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Zeitraum vom ECMO-Einbau bis zur Entlassung oder zum Tod ergab das gleiche Bild: Bei hoher Dichte ist das mediane Überleben 19 Tage länger als bei niedriger Dichte. Das mediane Überleben bei niedriger Dichte sind 9 Tage (95%-KI [1,5-16,5] und bei hoher Dichte 28 Tage (95%-KI [17,8-38,2]). Der Log-Rank-Test ergab ein signifikantes Ergebnis von $\chi^2(1) = 7,96$, $p = 0,005$ (Abbildung 24).

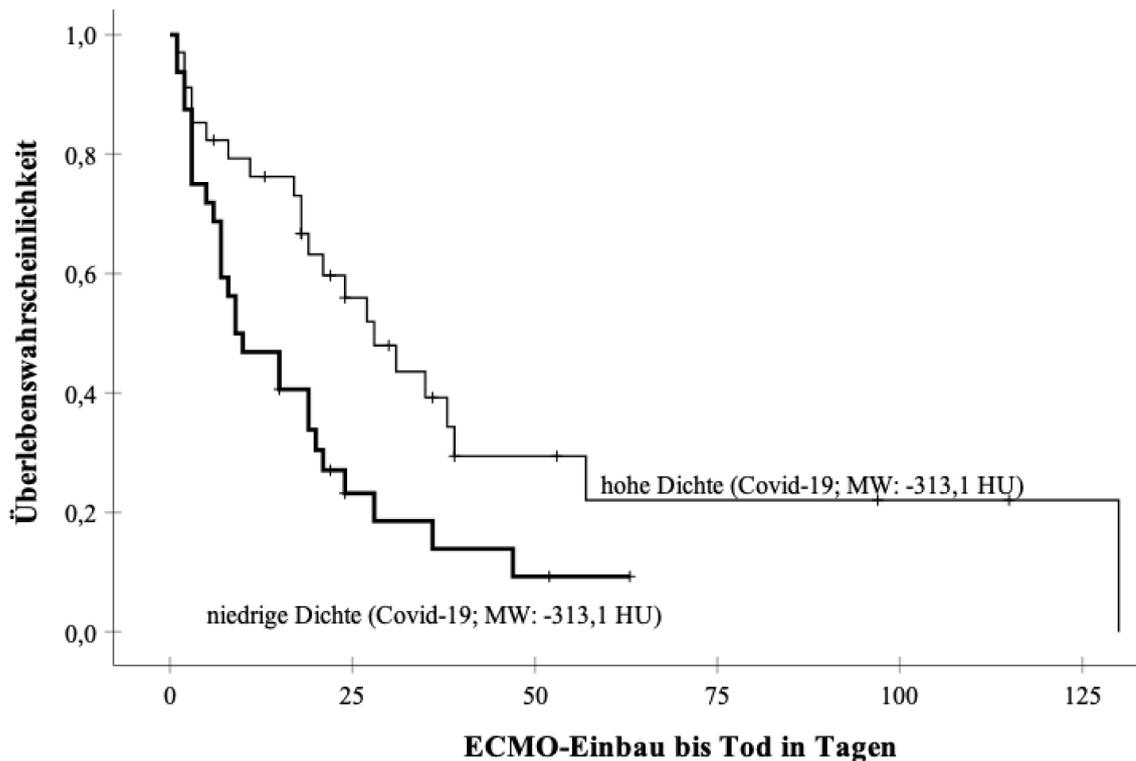


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Covid-19-Patienten, aufgeteilt in die Patienten mit einem mittleren Dichtewert oberhalb oder unterhalb des Dichtemittelwertes aller Patienten, Zeitraum vom ECMO-Einbau bis Tod in Tagen. Der Entlasszeitpunkt wurde in dieser Analyse als Zensur behandelt. Die Kurven weisen einen signifikanten Unterschied auf mit $p=0,005$. In beiden Gruppen befinden sich $n=33$ Patienten.

In den vorherigen Kaplan-Meier-Kurven wurde nur der Aufenthalt der Patienten im UKD betrachtet. Somit wurde die Überlebenszeit bei der Entlassung zensiert. Weil für die Covid-19-Patienten eine Nachverfolgung durchgeführt wurde und die Follow-up-Daten vorliegen, zeigen Abbildung 25 und Abbildung 26 die Überlebenskurven bis zum letzten Kontakt. Auch hier bestätigt sich das Ergebnis: Bei den Covid-19-Patienten mit hoher Dichte ist die Überlebenszeit signifikant höher als mit niedriger Dichte (17 bzw. 26 Tage).

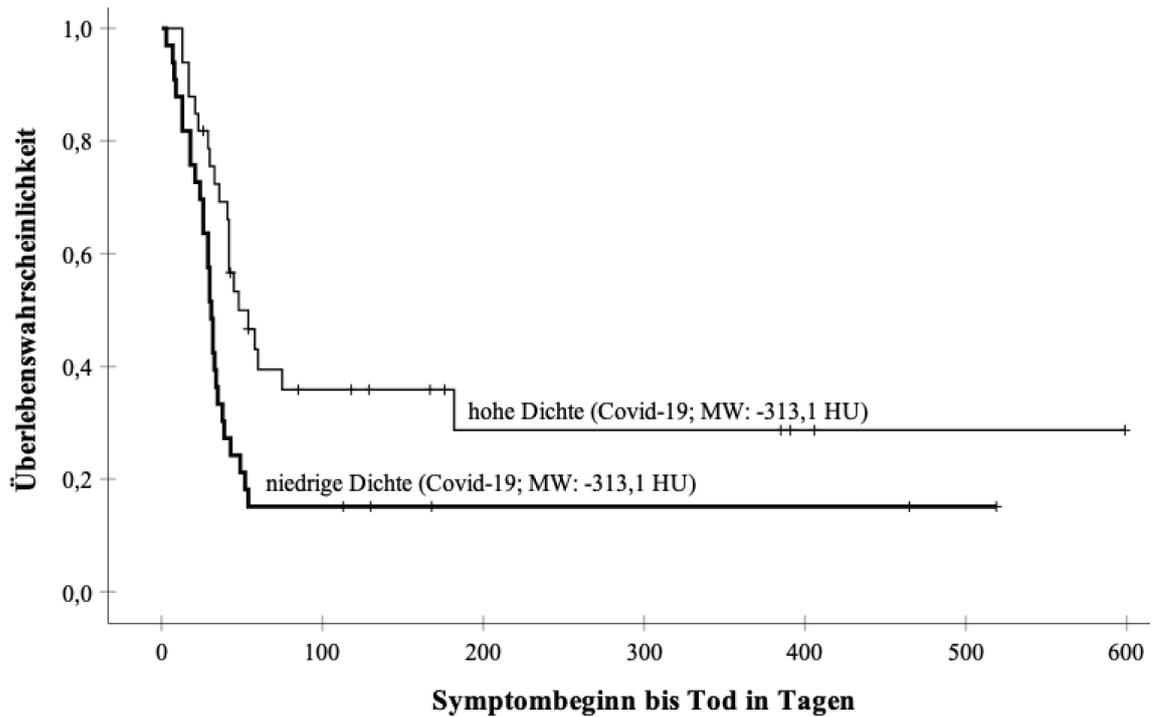


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven mit den identischen Zeiträumen (Symptombeginn bis Tod) und Subgruppen der Vorangegangenen. In dieser Kurve werden die Zeiträume der zensierten Patienten bis zum Ende letzten Kontakts betrachtet.

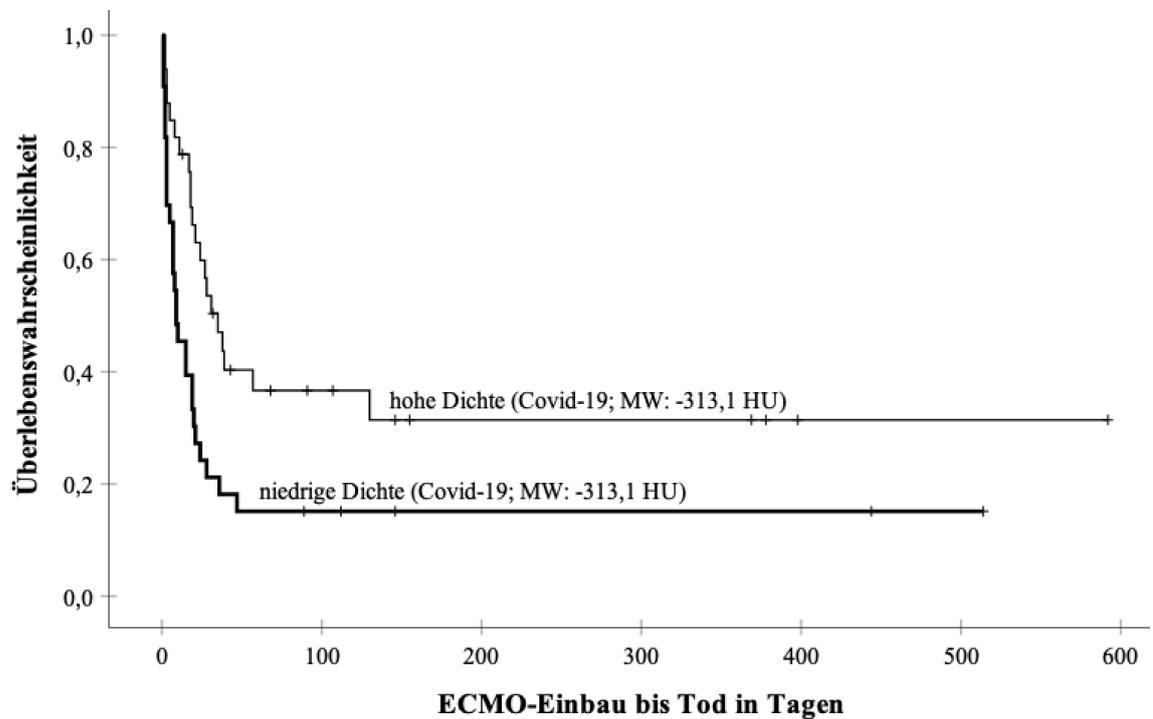


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven mit den identischen Zeiträumen (ECMO-Einbau bis Tod) und Subgruppen der Vorangegangenen. In dieser Kurve werden die Zeiträume der zensierten Patienten bis zum Ende letzten Kontakts betrachtet.

Eine Übersicht über die Kaplan-Meier-Kurven der Covid-19-Patienten findet sich in Tabelle 14. Im Mittel ergaben sich 14-26 Tage längeres Überleben, wenn ihre CT-Untersuchung eine Durchschnittsdichte über -313,1 HU aufwies.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Kaplan-Meier-Kurven von Covid-19-Patienten mit hoher ($n=33$) bzw. niedriger ($n=33$) Lungendichte (Cutoff = -313,1 HU). Aufgeführt werden die Berechnungen zu Zeitraum, p-Wert, medianem Überleben und Differenz der Tage für den Zeitraum bis zur Entlassung aus dem UKD in Gegenüberstellung zu den zensurierten Zeiträumen bis zum Follow-up-Ende (Lost to Follow-up).

Zensurart	Zeitraum	p-Wert des Log-Rank-Tests	Überleben (Median in Tagen)	Differenz in Tagen
Entlassung aus UKD	Symptombeginn bis Tod	0,009	45 vs. 31	14
Entlassung aus UKD	ECMO-Einbau bis Tod	0,005	28 vs. 9	19
Lost to Follow-up	Symptombeginn bis Tod	0,010	48 vs. 31	17
Lost to Follow-up	ECMO-Einbau bis Tod	0,008	35 vs. 9	26

3.5.5 Vergleichende Überlebenskurven mit der Kontrollgruppe

Es stellt sich die Frage, ob auch der Vergleich der Überlebenskurven der unterschiedlichen Subgruppen der Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zeigt. Aufgrund fehlender Follow-up-Informationen der Kontrollgruppe wurde die Zensur in allen Kaplan-Meier-Kurven für den Zeitraum bis zur Entlassung aus dem UKD festgelegt.

In der Kaplan-Meier-Kurve im Vergleich zwischen der gesamten Covid-19- und Kontrollgruppe wurde der Log-Rank-Test mit folgendem nicht signifikanten Ergebnis errechnet: $\chi^2(1) = 0,58, p = 0,448$ (Abbildung 27).

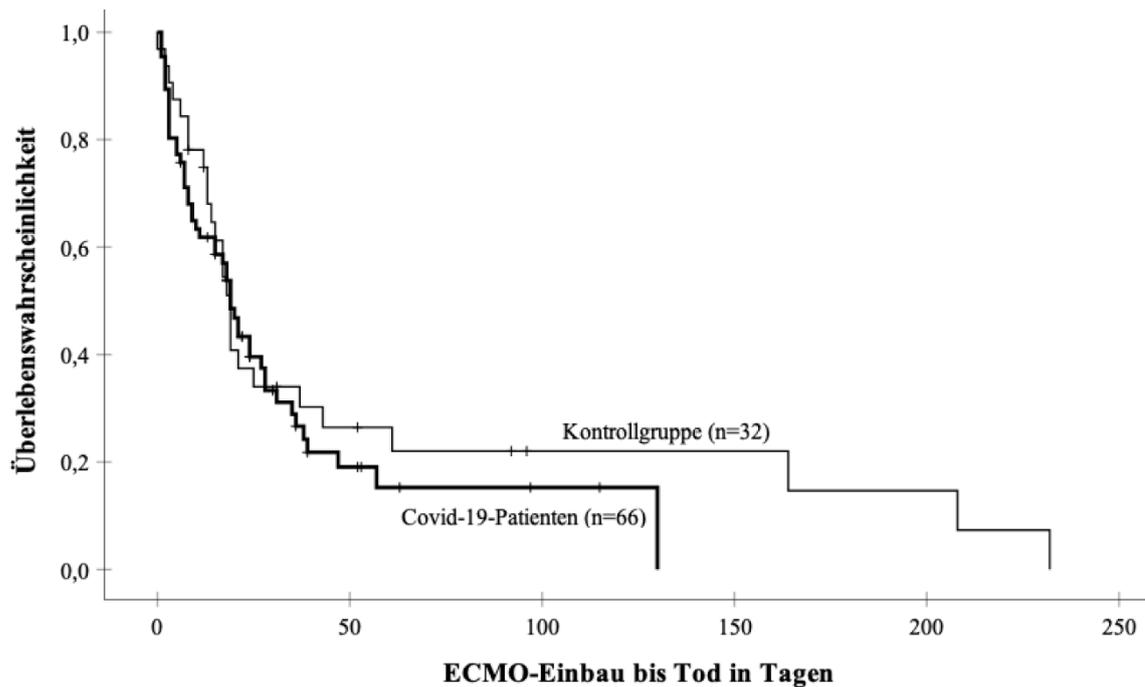


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve über den Zeitraum ECMO-Einbau bis zum Tod, unterteilt in Covid-19-Patienten und Kontrollgruppe. An den sich überschneidenden Kurven ist deutlich zu erkennen, dass es keinen signifikanten Unterschied in den Überlebenskurven gibt.

In Tabelle 15 werden die Log-Rank-Test-Ergebnisse zusammenfassend aufgeführt. Unabhängig von den Vergleichsparametern sind keine dieser Log-Rank-Tests signifikant. Diese variierten sowohl in den Subgruppen wie auch in den betrachteten Zeiträumen. Auch die Kaplan-Meier-Kurven überschneiden sich und zeigen nur nicht-signifikante Unterschiede. Die Graphen zu den weiteren Kaplan-Meier-Kurven finden sich im Anhang (Abbildung 31 bis Abbildung 36).

Tabelle 15: Zusammenfassung der nicht-signifikanten Vergleiche zwischen den Überlebenskurven von Subgruppen aus der Covid-19-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Vergleich der Subgruppen (n)	Zeitraum	Log-Rank-Test (p-Wert)
Covid-19 (n=66) vs. Kontrollgruppe (n=32)	ECMO-Einbau bis Tod	0,448
Covid-19 hohe Dichte (n=37) vs. gesamte Kontrollgruppe (n=32)	ECMO-Einbau bis Tod	0,484
Covid-19 hohe Dichte (n=37) vs. Kontrollgruppe niedrige Dichte (am Mittelwert der Covid-19-Patienten (n=26)	ECMO-Einbau bis Tod	0,82
Kontrollgruppe niedrige Dichte (n=26) vs. hohe Dichte (n=6); am Mittelwert der Covid-19-Patienten	Aufnahmedatum bis Tod	0,665
Kontrollgruppe niedrige Dichte (n=18) vs. hohe Dichte (n=14)	Aufnahmedatum bis Tod	0,857
Kontrollgruppe niedrige Dichte (n=26) vs. hohe Dichte (n=6); am Mittelwert der Covid-19-Patienten	ECMO-Einbau bis Tod	0,939
Kontrollgruppe niedrige Dichte (n=18) vs. hohe Dichte (n=14)	ECMO-Einbau bis Tod	0,710

3.5.6 Die Verlaufsmessungen

Einige Patienten haben während ihrer Behandlung eine zweite CT-Untersuchung erhalten. Bei ihnen stellt sich die Frage, wie sich die Lungendichte im zeitlichen Verlauf verändert hat. Insgesamt erhielten 39 der 66 Covid-19-Patienten und alle 32 Patienten der Kontrollgruppe eine weitere CT-Untersuchung. Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der ROI-Messungen. Aufgelistet sind die Daten aller Patienten, der Covid-19-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Tabelle 16: Zweite CT aller Patienten: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung für die 2. CT-Untersuchung und jeweils deren Abweichungen, aufgeteilt in die gesamte Kohorte, die Covid-19-Kohorte und die Kontrollgruppe

2. CT ROI-Messungen	Dichtewerte [HU]	Abweichungen der Dichtemessungen [HU]
Gesamt (n=98)		
Minimum	-961	14,33
Maximum	247	417
Mittelwert	-283,29	176,63
Median	-247	173,5
Standardabweichung	277,87	78,05
Covid-19 (n=39)		
Minimum	-802	14,33
Maximum	81,12	358
Mittelwert	-254,06	160,70
Median	-198,5	161
Standardabweichung	254,87	66,21
Kontrollgruppe (n=32)		
Minimum	-961	18,27
Maximum	247	417
Mittelwert	-318,91	196,05
Median	-305,5	193
Standardabweichung	299,72	86,54

Bei den Covid-19-Patienten wurden fünf Untersuchungen (12,8%) am Tag der Implantation und weitere 29 (74,4%) während der ECMO-Laufzeit durchgeführt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Zeitpunkte der 2. CT bei den Covid-19-positiven Patienten. Die Zeiträume orientieren sich an Abbildung 11

Zeiträume	Anzahl CT
Symptombeginn – NIV	0
Symptombeginn - invasive Beatmung	0
NIV - invasive Beatmung	1
invasive Beatmung - Bauchlage	0
invasive Beatmung - ECMO	3
Bauchlagerung - ECMO	1
ECMO – Entlassung	3
ECMO – Tod	26
Tag der ECMO-Implantation	5

An welchem Zeitpunkt die jeweilige zweite CT-Untersuchung der Kontrollgruppe durchgeführt wurde, ist in Tabelle 18 aufgeschlüsselt. Von diesen Untersuchungen wurden vier (12,5%) am Tag der Implantation und weitere 27 (84,4%) während der ECMO-Laufzeit durchgeführt.

Tabelle 18: Zeitpunkte, an denen bei der Kontrollgruppe die 2. CT-Untersuchung durchgeführt wurden

	Anzahl CT
Vor der ECMO-Implantation	1
Am Tag der ECMO-Implantation	4
ECMO – Entlassung	4
ECMO – Tod	23
Zusatz: Nach ECMO-Explantation	3

Zur Gegenüberstellung der in die Berechnungen mit einfließenden Zeiträumen zwischen den CT-Untersuchungen dient Tabelle 19.

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der in dieser Studie betrachteten Zeit in Tagen von der ersten bis zur zweiten CT-Untersuchung der Covid-19-Patientengruppe und der Kontrollgruppe

Dauer vom 1. bis 2. CT	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Max.
Covid-19 (n=39)	12,15	7,618	0	30
Kontrollgruppe (n=32)	19	18,523	2	88

In dem Diagramm von Abbildung 28 wurden die Verläufe der Dichteveränderungen der Patienten graphisch dargestellt. Es ist ersichtlich, dass sowohl Dichtewertzunahmen als auch Abnahmen auftraten.

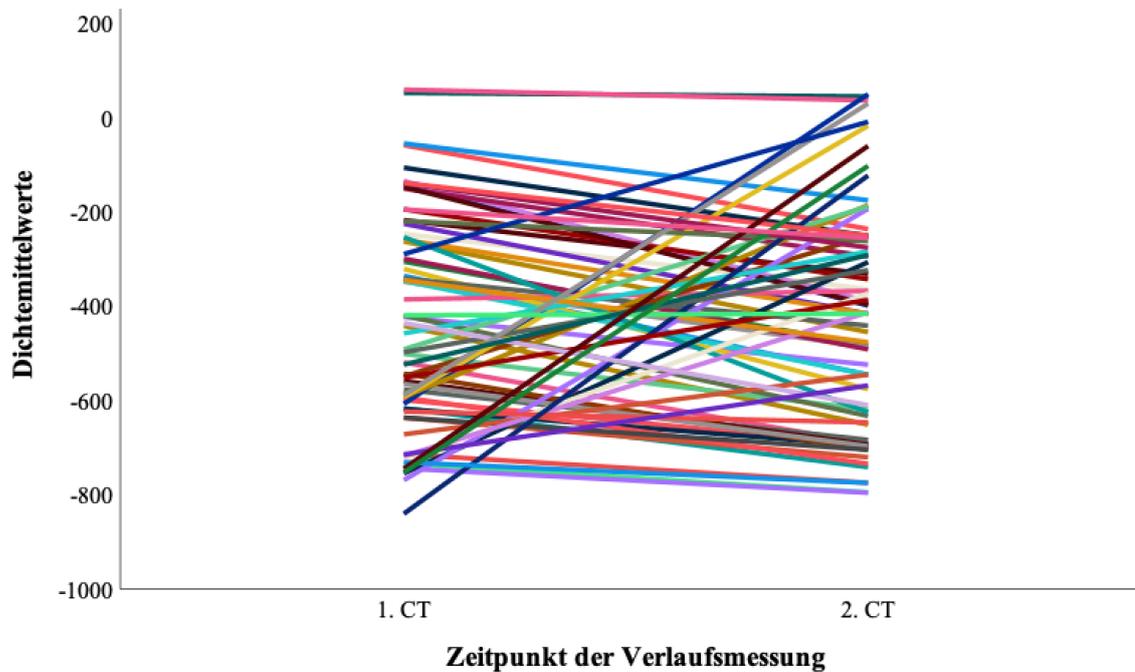


Abbildung 28: Dichtemittelwerte aller Patienten im Verlauf. Diese Abbildung ist die Überlagerung der Abbildungen 30 und 31.

Im nächsten Schritt wurde die Darstellung in Covid-19-Patienten (Abbildung 29) und die Patienten der Kontrollgruppe (Abbildung 30) unterteilt. Bei keinem einzigen Covid-19-Patienten zeigte sich im Verlauf eine Dichtewertzunahme.

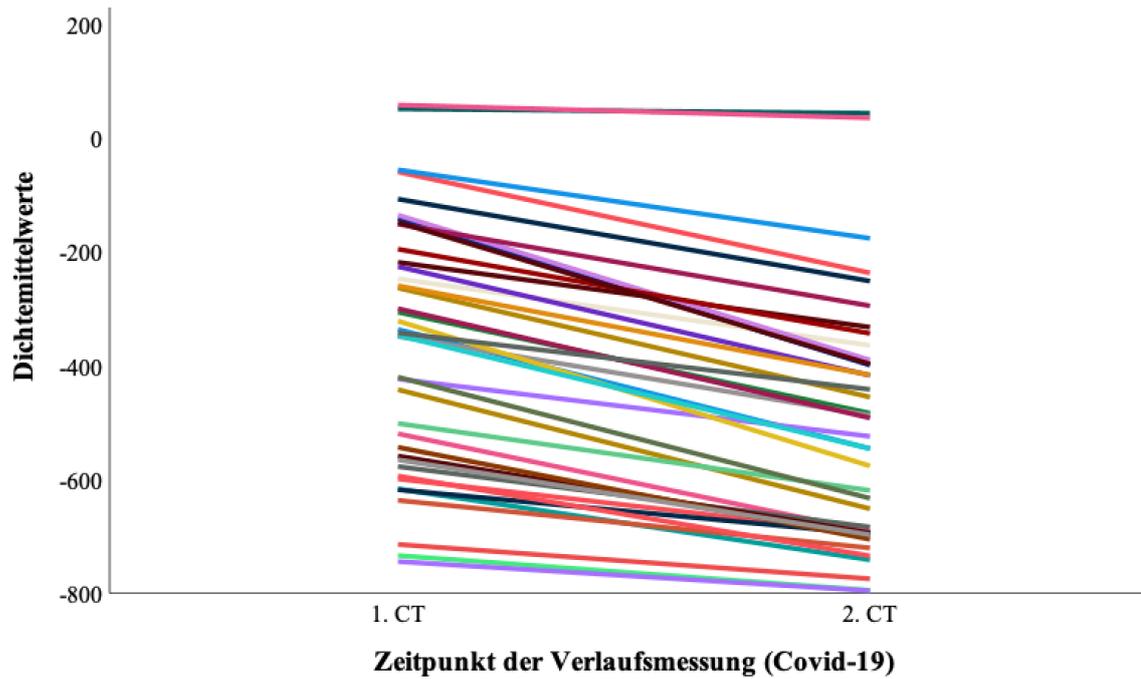


Abbildung 29: Dichtemittelwerte der Covid-19-positiven Patienten im Verlauf. Bei allen Patienten zeigt sich ein Abfall der Dichte; nur bei wenigen mit sehr hoher Dichte in der ersten CT-Untersuchung bleibt die Dichte nahezu unverändert hoch.

In Vergleich dazu variieren die Verläufe der Kontrollgruppe deutlich. In der graphischen Darstellung zeigen sich sowohl steigende als auch fallende Verläufe (Abbildung 30).

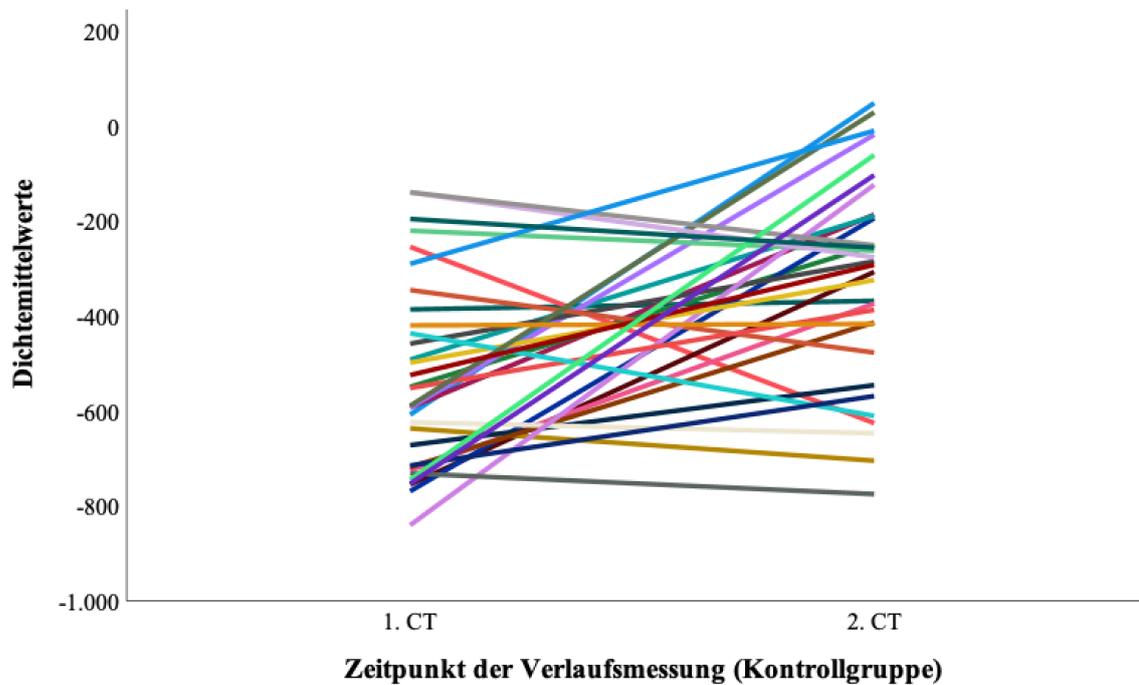


Abbildung 30: Dichtemittelwerte der Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf. Neben einigen Patienten mit abfallender Tendenz der Dichtewerte gibt es einige mit einem starken Anstieg der Dichtewerte.

Die Dichte ist im Mittel bei den zweiten CT-Untersuchungen mit -283,29 HU noch deutlicher erhöht. Die verbundenen *t*-Tests in Tabelle 20 zeigten in fast allen Vergleichen einen signifikanten Unterschied. In der einzigen nicht signifikanten Gruppe, der Kontrollgruppe mit hoher Dichte, befanden sich nur 6 Patienten.

Tabelle 20: Verbundene *t*-Tests zwischen der 1. und 2. CT-Untersuchungen für alle Covid-19-Patienten bzw. Patienten der Kontrollgruppe und unterteilt in hohe und niedrige Dichtewerte am optimierten Trennwert (-313,1 HU)

1. & 2. CT-Untersuchung	n	Mittelwert	t	df	p-Wert (zweiseitig)
Covid-19-Patienten					
alle Patienten	39	144,07	14,289	38	<0,001
- mit hoher Dichte	17	157,10	9,248	16	<0,001
- mit niedriger Dichte	22	134,00	11,125	21	<0,001
Kontrollgruppe					
alle Patienten	32	-210,83	-4,033	31	<0,001
- mit hoher Dichte	6	73,72	0,859	5	0,429
- mit niedriger Dichte	26	-276,49	-5,125	25	<0,001

Für die Darstellung der Dichteveränderungen innerhalb der Subgruppen (z.B. *Covid-19-Patienten hoher Dichte vs. Kontrollgruppe hoher Dichte*) findet sich in Tabelle 21 eine Übersicht einiger ungepaarter *t*-Tests. Für die Berechnung wurde für jeden Patienten die Differenz zwischen erster und zweiter CT-Untersuchung berechnet und damit die *t*-Test-Vergleiche durchgeführt.

Tabelle 21: Ungepaarte t-Tests von Vergleichen zwischen Covid-19-Patienten und der Kontrollgruppe: Covid-19 gesamt vs. Kontrollgruppe gesamt; Covid-19 hohe Dichte vs. Kontrollgruppe hohe Dichte; Covid-19 hohe Dichte vs. Kontrollgruppe niedrige Dichte; Covid-19 niedrige Dichte vs. Kontrollgruppe niedrige Dichte

	n	Mittlere Differenz	t	df	p-Wert (zweiseitig)
Covid-19 gesamt vs. Kontrollgruppe gesamt	39 vs. 32	-233,25	-5,725	35,05	<0,001
Covid-19 hohe Dichte vs. Kontrollgruppe hohe Dichte	17 vs. 6	83,38	1,471	21	0,156
Covid-19 hohe Dichte vs. Kontrollgruppe niedrige Dichte	17 vs. 26	433,60	7,666	29,75	<0,001
Covid-19 niedrige Dichte vs. Kontrollgruppe niedrige Dichte	22 vs. 26	410,50	7,426	27,47	<0,001

4. Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit dem Nutzen von CT-Untersuchungen bei ECMO-pflichtigen Patienten mit Covid-19, bezogen auf die prognostische Aussagekraft von Dichtemessungen der Lungentextur. Außerdem werden Vor- und Nachteile eines quantitativen Verfahrens im Vergleich zu einer qualitativen Auswertung von CT-Untersuchungen betrachtet. Intuitiv war die Ausgangsüberlegung, dass Covid-19-Patienten mit hoher Dichtemessung in den CT-Untersuchungen eine kürzere Überlebenszeit vorweisen. Überraschenderweise zeigen die Ergebnisse jedoch, dass ECMO-pflichtige Covid-19-Patienten mit hoher Dichte einen Überlebensvorteil gegenüber Covid-19-Patienten mit niedriger Dichte haben. Dabei lag der in dieser Studie ermittelte optimierte Trennwert für die Klassifikation zwischen hoher und niedriger Dichte bei -313,1 HU. Die Hazard Ratio beträgt 2,232. Die mittlere Überlebenszeit ab ECMO-Transplantation ist um 19 Tage verlängert. Im Folgenden soll auf die einzelnen Ergebnisse genauer eingegangen werden.

4.1. Vorgehensweise mit Dichtemessungen in der CT

In dieser Studie wurden nur die Dichtewerte betrachtet und keine qualitativen Auswertungen verwendet. Bei einer ausgiebigen Literaturrecherche konnten keine Arbeiten mit ähnlicher Vorgehensweise gefunden werden. Daher handelt es sich hier möglicherweise um eine neue Art der Bewertung von CT-Untersuchungen. Die Beurteilbarkeit kann mit dieser Vorgehensweise objektiviert werden: eine Aussage über den Zustand des Patienten kann auch von Personen mit geringer radiologischer Expertise getroffen werden.

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von CT-Untersuchungen für eine Prognoseabschätzung (Bressem et al., 2020; Francone et al., 2020). Das Haupteinsatzgebiet der CT bei Covid-19-Patienten liegt in der Diagnostik (Feng et al., 2020; von Rüden et al., 2017; Welte, 2014). Hier kann der standardmäßige Einsatz der CT gerade in Niedrigprävalenzgebieten hohe falsch positive Resultate und darauffolgende unnötige Behandlungen und vermeidbare hohe Kosten generieren. Das Ergebnis wäre eine Überlastung anstatt der gewünschten Entlastung des Gesundheitssystems (Kim et al., 2020).

Außerdem ist die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung nicht außer Acht zu lassen. Vor allem während der ersten Welle der SARS-CoV-2-Ausbreitung gab es

Diskussionen über die Verwendung einer CT als Ersatz für die Testmöglichkeiten mittels RT-PCR. Aktuell liegt der Schwerpunkt dieser Diagnostik weniger in der Sicherung einer Infektion mit folgender Pneumonie durch Covid-19, sondern wird mehr zum Ausschluss auftretender komplizierter Verläufe und für die Einordnung von schwer beurteilbaren Verläufen verwendet (American College of Radiology, 2020; Elicker, 2021). In einer Studie von Tobin et al. (2020) wird von Patienten ohne starke körperliche Beschwerden berichtet, deren Sauerstoffsättigung aufgrund einer fulminanten Pneumonie nur 80% betrug. Diese Kombination ist typisch für eine Covid-19-Erkrankung und wird auch als *stille Hypoxie* bezeichnet (Simonson et al., 2021; Swenson et al., 2021). Für die Einteilung über den Schweregrad einer Covid-19-Pneumonie kann die CT eine gewinnbringende Ergänzung darstellen (Li, Fang, Li et al., 2020).

Das CO-RADS Befundungssystem (Prokop et al., 2020; Salehi et al., 2020) verwendet den qualitativen Aspekt des Befunds, beispielsweise die „Covid-19 typische Veränderung“, während die hier vorliegende Arbeit sich auf die Untersuchung der quantitativen Erhöhung der Lungendichte konzentriert. Es konnte dabei eine kontinuierliche Zunahme der mittleren Dichtewerte bei expandierter Symptombdauer verzeichnet werden.

Einige der in diesem Abschnitt zitierten Arbeiten lassen erkennen, dass die CT-Untersuchung, vor allem bei erst kurzweiligen neuauftretenden oder asymptomatischen Covid-19-Infektionen, als fraglich beurteilbar zu werten ist (Ai et al., 2020; Kim et al., 2020). Im fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurde eine höhere Sensitivität dargestellt. Da sich die hier vorliegende Studie mit schon schwer erkrankten ECMO-pflichtigen Patienten beschäftigt, lässt sich ein sinnvoller diagnostischer Einsatz vermuten. Vor allem in Epidemiegebieten könnte die CT-Untersuchung eine schnelle, praktikable und auch verlässliche Möglichkeit in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung einer Covid-19-Infektion bieten (Ai et al., 2020).

Die Spezifität einer CT bei Patienten mit einer Covid-19-Infektion wird nur in wenigen Studien behandelt. In diesen Studien liegt zusätzlich eine große Spannweite vor: die Werte variieren von 24% bis zu 94% (Ai et al., 2020; Bai, Hsieh, et al., 2020; Caruso et al., 2020; Kim et al., 2020). Problematiken bei der CT-Befundung sind die mangelnde Spezifität der pathologischen Merkmale sowie deren Ähnlichkeit mit anderen interstitiellen Erkrankungen in der Lunge (Franquet, 2011; Kligerman et al., 2013).

Für die Unterscheidung einer Pneumonie durch Covid-19 von anderen Viren müssen eine Vielzahl von Informationen evaluiert werden. Dabei spielen sowohl die klinischen Parameter, die diagnostischen radiologischen Untersuchungen, wie auch die Vorgeschichte über die Art der Ansteckung eine bedeutende Rolle. Alle diese Aspekte sollten in die abschließende Bewertung miteingeschlossen werden (Chen et al., 2020; Li, Fang, Bian et al., 2020; Liu et al., 2020; Wang et al., 2020). In diesem komplexen Bild könnte die quantitative Dichtemessung in der CT einen ersten Schritt darstellen, um zumindest eine prognostische Aussage von schweren Covid-19-Infektionen zu treffen.

4.2. Datenerhebung

Die in dieser Studie verwendeten Daten der Dichtewerte wurden eigenständig in Zusammenarbeit mit Radiologen aus dem UKD erhoben. Somit wurden die Dichtemessungen alle nach dem gleichen Vorgehen durchgeführt und dokumentiert.

4.3. Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die Anfälligkeit für eine Covid-19-Erkrankung ist durch einen risikoreichen Lebensstil und viele chronische Erkrankungen erhöht (Umakanthan et al., 2020). Insgesamt wiesen 45,5% der Covid-19-Patienten dieser Studie einen Hypertonus, 18,2% einen Diabetes und weitere 10,6% eine COPD auf.

Risikofaktoren könnten zur Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs beitragen. Nach Umakanthan et al. (2020) erhöhen Faktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Herz-Kreislauf-Krankheiten und andere chronische Erkrankungen die Anfälligkeit für eine SARS-CoV-Infektion. Eine andere Studie beschrieb einen möglichen Zusammenhang zwischen einem schweren Verlauf und mindestens einem Risikofaktor (Schilling et al., 2020). Diese Aussage konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Allerdings ist es möglich, dass in dieser Studie nicht alle Risikofaktoren erfasst wurden. Der BMI zeigt auf, dass die Patienten bei einem Wert von 28,6 im Mittel übergewichtig sind (entsprechend der aktuellen Einteilung von Weir & Jan, 2021).

4.4. Geschlechterverteilung in der Mortalität

Die Anzahl von Todesfällen unter den Covid-19-Patienten war bei den Männern (91,8%) 11,2-fach so hoch wie bei den Frauen (8,2%). Nach einer Studie von Umakanthan et al. (2020) erlitten gehäuft Männer einen schwereren Verlauf bei einer Covid-19-Infektion.

Der Grund hierfür ist am ehesten eine erhöhte ACE2-Rezeptor-Konzentration auf den Zellen (Umakanthan et al., 2020). Auch in der hier vorliegenden Studie liegt der Anteil der verstorbenen Männer (81,8%) mit einem Faktor von 2,25 deutlich höher als bei den Frauen (36,3%), wie auch schon mit einem ähnlichen Verhältnis von 2,36 bei Jin et al. (2020) gezeigt wurde. Dort waren es 70,3% Patienten vom männlichen Geschlecht im Vergleich zu 29,7% bei den Frauen. Daraus lässt sich ableiten, dass die Patientenkohorte dieser Studie in dieser Beziehung ähnlich zu den Kohorten anderer Studien zusammengesetzt war. Außerdem könnte ein erhöhtes Risiko von Männern für einen schwereren Verlauf und eine häufigere Todesfolge vorliegen.

4.5. Die Länge der Krankheitsverläufe

Die Definitionen über schwere Verläufe der Covid-19-Erkrankung variieren stark (Koppe et al., 2021). Einige Studien verwendeten eine durchgeführte intensivmedizinische Behandlung als Definition für einen schweren Krankheitsverlauf (Ludwig et al., 2021; Nachtigall et al., 2020). Nach dieser Definition erfüllen alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten die Kriterien für einen schweren Krankheitsverlauf.

Die durchschnittliche Laufzeit der ECMO bei allen Covid-19-Patienten dieser Studie betrug 28 Tage. Werden nur die Covid-19-Patienten betrachtet, die während der Behandlung verstarben, so fällt auf, dass sie im Mittel 18 Tage lang an der ECMO angeschlossen waren. Andererseits haben die Überlebenden die ECMO-Behandlung deutlich länger benötigt (Mittelwert: 38 Tage). Möglicherweise wurde bei einigen Patienten die Indikation zur ECMO zu spät gestellt oder es waren andere Gründe, die zu längeren ECMO-Behandlungen führten. So wird in einer Studie von Piroth et al. (2021) die Vermutung aufgestellt, dass eine stärkere Pathogenität der Covid-19-Infektion im Vergleich zur saisonalen Influenza mit resultierenden Komplikationen einher geht. Das Ergebnis einer Metaanalyse von Bertini et al. (2022) zur durchschnittlichen ECMO-Laufzeit bei Covid-19-Patienten lag bei 15 Tagen. Eine Studie von Peek et al. (2009) wurde lange vor der Covid-19-Pandemie durchgeführt und ermittelte eine durchschnittliche ECMO-Dauer von nur neun Tagen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine frühere ECMO-Implantation bei Covid-19-Patienten die durchschnittliche Laufzeit verkürzen könnte. Durch die Dichtemessung in einer CT-Untersuchung ließe sich hier möglicherweise die Indikation für eine frühere ECMO-Implantation stellen. Ab Symptombeginn dauerte es im Durchschnitt ungefähr neun Tage, bis die Covid-19-Patienten eine nichtinvasive Beatmungsunterstützung bekamen, 15 Tagen, bis sie invasiv

beatmet wurden und ungefähr 17 Tage bis zur ECMO-Implantation. Auffällig ist, dass die ECMO-Implantation im Mittel nur 2 Tage nach dem Beginn der invasiven Beatmung erfolgte. Möglicherweise kann eine Dichtemessung im Rahmen einer CT-Untersuchung helfen diejenigen Covid-19-Patienten zu identifizieren, welche absehbar ECMO-pflichtig werden. Umgekehrt kann es sinnvoll sein, vor oder bei einer ECMO-Implantation eine CT-Untersuchung des Thorax durchzuführen, damit der Zustand der Covid-19-Patienten erfasst wird und gegebenenfalls eine Aussage über die Prognose getroffen werden kann.

4.6. Praktische Durchführbarkeit von CT-Untersuchungen vor ECMO-Implantation

In einer Studie von Zhao et al. (2020) wurde über einen möglichen Nutzen einer CT-Untersuchung zur Früherkennung und zur Ermittlung des Schweregrades und des Ausmaßes einer Covid-19-Erkrankung berichtet. In der retrospektiven Arbeit weisen die Ergebnisse auf eine prognostische Aussagekraft über einen schweren Covid-19-Infektionsverlauf hin.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil der CT-Untersuchung ist die damit einhergehende Strahlenbelastung. In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde der Anteil an der Gesamtstrahlendosis eines Beispielpatienten mit insgesamt 70% den CT-Untersuchungen zugeschrieben; mit fraglichem Einfluss auf den Organismus (Tschammler et al., 2005).

Für die schwer erkrankten Patienten in der Kohorte dieser Arbeit ist die Gefahr durch die Strahlenbelastung untergeordnet, vor allem, wenn die Patienten von einer CT-Untersuchung in ihrem Outcome profitieren.

4.7. Die Dichtemessungen

Die Lungendichte in der hier vorliegenden Studie war bei allen Patienten mit bei den ersten CT-Untersuchungen unphysiologisch hoch. Gegenüber den physiologischen Normwerten aus einer Studie von Heremans et al. (1992) von -871,7 HU (+/-36,3HU) bei vollständiger Inspiration bzw. -809,5 HU (+/-62,6HU) bei der Messung der funktionellen Residualkapazität war der Wert in dieser Arbeit mit durchschnittlich -404,51 HU deutlich erhöht. Bei den Covid-19-Patienten lag die mittlere Dichte sogar noch höher (-343,79 HU). Die mittlere Dichte bei der Kontrollgruppe ist mit -529,7 HU etwas niedriger, aber immer noch deutlich höher als die physiologischen Normwerte. Die Abweichungen befanden sich bei allen drei Gruppen (alle Patienten; Covid-19-Patienten;

Kontrollgruppe) in einem ähnlichen Bereich (Mittelwert: 170,4 HU). Diese Dichtemittelwerte zeigen, dass es sich in dieser Studie insgesamt um ein schwer erkranktes Patientenklientel handelt.

Je länger die Zeit vom Symptombeginn bis zur CT-Untersuchung wurde, desto höher war die gemessene Dichte. Dieser Zusammenhang könnte vielleicht an einer Erschöpfung des Immunsystems liegen, weil sich die Patienten nicht von der Infektion erholten. Ein weiterer Grund könnte eine erhöhte Viruslast sein, die bei den Patienten dazu beigetragen haben mag, dass sich die Symptome und Krankheitsverläufe ausgeprägter darstellten. Es darf jedoch nicht in Vergessenheit geraten, dass in dieser Studie retrospektiv nur ECMO-pflichtige Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten, die sich erholten, hatten mit der Zeit eine niedrigere Dichte und keine Indikation für eine ECMO-Therapie.

Was jedoch anhand der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ausgesagt werden kann, ist die Tatsache, dass ECMO-Pflichtigkeit als ein Einschlusskriterium in diese Studie betrachtet wurde. Somit wiesen alle Patienten nach klinischen Kriterien eine schwerwiegende Lungenschädigung auf. Mehrere CT-Untersuchungen im Verlauf könnten Aufschluss darüber bringen, ab welchem Maß einer Schädigung die Implantation einer ECMO unumgänglich ist. Diese Vermutung lässt sich aus dem klinischen Verlauf der Patienten ableiten. Viele der Covid-19-Patienten (n=57) dieser Studie erhielten vor der ECMO-Implantation eine NIV-Beatmung. Erst im Verlauf verschlechterte sich der Zustand, sodass eine invasive Beatmung mit schlussendlicher ECMO-Therapie nötig wurde.

In einer Studie von Colombi et al. (2020) wurde die Lunge von positiv getesteten Patienten mithilfe von CT-Untersuchungen visuell und auch Software-unterstützt beurteilt. Der Fokus lag dabei jedoch auf dem prozentualen Anteil der gut belüfteten Lungenabschnitte. Als Ergebnis zeigte sich dieser Anteil als ein unabhängiger Prädiktor für eine intensivstationäre Aufnahme oder den Tod des Patienten. Sowohl das Alter als auch klinische Risikofaktoren wurden in die Beurteilung mit einbezogen. Diese Erkenntnisse lassen die Perspektive zu, dass in naher Zukunft auch künstliche Intelligenz eine Ergänzung zur radiologischen Begutachtung sein könnte (Pontone et al., 2021). Ein Vorteil könnte dabei die erleichterte Erhebung von einer viel größeren Anzahl an Messungen sein als den in dieser Studie manuell erhobenen 10 ROI-Messungen pro Patienten.

Ein schon als nützlich evaluiertes Hilfsmittel in der Beurteilung über den Schweregrad einer Covid-19-Erkrankung ist der CT-Schweregrad-Score (CT-SS). Mit diesem Score ist eine objektive und schnelle Begutachtung der Lungentrübung möglich (Yang, Li et al., 2020). Bei diesem semiquantitativen Verfahren wird in 20 Lungenregionen die Trübung der Lunge als Surrogat für die Aufprägung einer Covid-19-Infektion genutzt. Bei schwerwiegenderen Infektionen ergab sich ein höherer CT-SS-Wert als bei leichteren Fällen. Außerdem konnte mit 83,3% Sensitivität und 94% Spezifität bei einem CT-SS-Grenzwert von 19,5 das Vorliegen einer schweren Infektion mit Covid-19 bestätigt werden. Der negative prädiktive Wert lag dabei bei 96,3%. Somit könnte mit dieser Methode, vor allem in Zeiten mit Ressourcenknappheit das Identifizieren von schweren Verläufen erleichtert und wichtige Behandlungszeit gewonnen werden. Bis zum Einsatz im klinischen Kontext sollte die Validität des Scores und des Grenzwertes intensiver geprüft werden (Sayeed et al., 2021; Yang, Li et al., 2020). Die Zusammenschau der in diesem Kapitel angesprochenen Aspekte könnten in Zukunft Teil einer Prognose orientierenden Diagnostik werden.

Patienten mit Covid-19 und geschädigtem Lungenparenchym lassen sich in der CT mit Dichtemessungen erkennen. Dafür ist das in dieser Studie gewählte Verfahren mit einem Durchschnittswert aller 10 ROI-Messungen praktikabel.

4.8. Die Kategorisierung in hohe und niedrige Dichtemittelwerte

Für die Beurteilung einer Covid-19-Erkrankung mithilfe von CT-Untersuchungen wurden häufig eher qualitative Auswertungen der Aufnahmen durchgeführt, wie beispielsweise in einer Studie von Hadied et al. (2020). Für diese Art von Begutachtung ist eine gewisse Expertise erforderlich. Eine gute Möglichkeit der Vereinfachung wäre eine rein quantitative Auswertung der CT-Untersuchungen. In einer Studie von Bressemer et al. (2020) wurde die Dichte des Lungenparenchyms in die Bereiche -1024 bis -920 HU (gering), -920 bis -720 HU (mittel) und -720 bis 0 HU (hoch) eingeteilt. Diese Kategorisierung zeigte in der hier vorliegenden Studie keinen Mehrwert, da sich nahezu alle Covid-19-erkrankten Patienten in dem Bereich der hohen Dichte und somit ausgeprägten Krankheitszustand befanden. Es sind 83,5% (551/660) der Messwerte der Covid-19 Patienten in einem Bereich über -720 HU angesiedelt. Somit wurde in dieser Arbeit die Einteilung nach Bressemer et al. (2020) nicht verwendet, sondern es wurde mit den Einzelwerten gearbeitet und eine eigene Kategorisierung erarbeitet. Zu Beginn nutze diese Studie den Mittelwert aller Dichtemittelwerte zur Kategorisierung in die beiden

Gruppen *Dichte unter -343,79 HU* und *Dichte über -343,79 HU*. Zur Optimierung des Cutoff-Wertes wurde daraufhin eine ROC-Kurve erstellt und damit eine angepasste Gruppeneinteilung in *niedrige Dichte* und *hohe Dichte* bei durchschnittlich -313,1 HU etabliert. Hiermit konnten sowohl eine befriedigende Sensitivität und eine ausreichende Spezifität erzielt werden: Die Werte liegen bei 0,706 für die Sensitivität und 0,571 für die Spezifität.

4.9. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten

In dieser Arbeit wurden hochgradig erkrankte Covid-19-Patienten betrachtet. Einige von diesen wiesen sehr hohe Dichtewerte des Lungengewebes auf. Überraschenderweise profitierten diese Patienten mehr von einer ECMO-Therapie als die Patienten mit weniger hohen Dichtewerten. Die Wahrscheinlichkeit für längeres Überleben zeigte sich im durchgeführten Log-Rank-Test für die Covid-19-Patienten mit höherer Dichte mit einem signifikanten p -Wert von 0,005. Die Hazard Ratio ergab eine mehr als zwei Mal ($e^B = 2,232$) so hohe Gefahr zu Versterben für die Covid-19-Patienten mit niedrigerer Dichte.

Die Betrachtung der im Datensatz vorliegenden Komorbiditäten und Risikofaktoren konnte zu keiner Erklärung dieser Hazard Ratio beitragen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen kann darin liegen, dass eine Covid-19-Infektion potenziell viele verschiedene Organsysteme betreffen kann (Werlein et al., 2020). In die hier vorliegende Studie wurden nur besonders schwer erkrankte Patienten eingeschlossen. Von diesen gab es Patienten, bei denen hauptsächlich die Lunge betroffen war. Entsprechend wies deren Lunge eine sehr hohe Dichte auf. Sie konnten sich durch die unterstützende ECMO-Therapie erholen. Außerdem gab es Covid-19-Patienten, die lebensbedrohlich erkrankt waren bei denen jedoch nicht nur die Lunge, sondern noch andere Organsysteme geschädigt waren. Obwohl diese Patienten auch ein hochgradiges Erkrankungsstadium vorwiesen, ergaben die Dichtemessungen in den Lungen niedrigere Dichtemesswerte. Somit war der Mehrwert einer ECMO-Therapie bei ihnen geringer ausgeprägt, da die anderen Organschäden dadurch nicht ersetzt werden konnten.

Möglicherweise wird bei zukünftigen Entscheidungen, ob bei schwer erkrankten Covid-19-Patienten eine ECMO-Therapie das Outcome verbessert, eine quantitative Lungendichtemessung mittels CT-Untersuchung helfen. Vor allem bei Patienten mit einer pulmonalen Beteiligung bei einer Covid-19-Infektion mit hoher Dichte im Lungenparenchym kann diese Art der Diagnostik vorteilhaft sein.

4.10. Eine Vergleichsgruppe ohne Covid-19-Infektion

Die oben diskutierten Ergebnisse innerhalb der Covid-19-Patientenkohorte wurden mit einer Kontrollgruppe ohne Covid-19-Infektion verglichen. Innerhalb der Kontrollgruppe konnte keine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit erhöhten Dichtewerten gefunden werden. Somit liegt dementsprechend ein Unterschied zwischen den Covid-19-positiv- und den negativ-getesteten Patienten vor.

Keine der vergleichenden Kaplan-Meier-Kurven, ob in der Gegenüberstellung mit den Covid-19-Patienten oder nur innerhalb der Kontrollgruppe mit unterschiedlichsten Subgruppierungen, ergab einen signifikanten Zusammenhang. Es war auch kein Trend in eine bestimmte Richtung auszumachen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass mögliche signifikante Ergebnisse aufgrund der Kohortengröße ausblieben oder durch den Dichteunterschied der beiden Gruppen (Covid-19- und Kontrollgruppe) beeinflusst wurden.

Der prognostisch günstige Überlebensvorteil von ECMO-pflichtigen Covid-19-Patienten mit einer hohen Lungendichte ist also eine spezifische Besonderheit für Patienten mit Covid-19. Für die Kontrollgruppe trifft dieser Vorteil nicht zu. Daher lässt sich diese Beobachtung nicht auf Patienten ohne Covid-19 verallgemeinern. Dazu passt, dass die Covid-19-Patienten besonders hohe Lungendichten aufwiesen: Die Dichte der Covid-19-Patienten lag im Durchschnitt 185,95 HU signifikant höher als bei den Patienten der Kontrollgruppe (p-Wert von $<0,001$). Dieses Ergebnis spricht für eine starke Veränderung der Dichte des Lungenparenchyms vor allem bei einer Covid-19-Infektion. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen unterschiedlichste Hauptdiagnosen auf, deren Fokus teilweise weniger in der Lunge zu finden war.

Der Vergleich von der gesamten Covid-19-Gruppe mit der vollständigen Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Dementsprechend ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für ECMO-pflichtige Patienten ähnlich hoch, unabhängig davon, ob sie Covid-19 haben oder nicht. Die mittlere Dichte der Covid-19-Patienten ist, wie weiter oben beschrieben, insgesamt höher als die der Kontrollgruppe. Somit weisen die Covid-19-Patienten mit niedriger Dichte im Durchschnitt eher die Dichte der höheren Werte aus der Kontrollgruppe auf.

Weitere Auffälligkeiten lagen in der erhöhten Mortalität der Männer innerhalb der Covid-19-Kohorte. Diese erhöhte Sterblichkeit bei Männern zeigte sich, wie schon in Kapitel 4.4 beschrieben, auch in einer Studie von Umakanthan et al. (2020).

Bei den Patienten der Kontrollgruppe konnte kein Symptombeginn festgelegt werden, da die ECMO-Implantation aufgrund unterschiedlichster Genese erfolgten – anders als bei Covid-19-Patienten. Allerdings waren die Zeitpunkte der Aufnahme und der ECMO-Implantation klar definiert und gut vergleichbar. Außerdem fanden sich in den Verlaufsmessungen der Kontrollgruppe deutliche Unterschiede zu den Covid-19-Patienten, auf die im nächsten Kapitel genauer eingegangen wird.

4.11. Verlaufsmessungen

Für die Covid-19-Patienten zeigten sich in den Verläufen keine Dichtewertzunahmen. Die meisten Patienten zeigten sogar eher eine abnehmende Tendenz innerhalb der Dichtemittelwerte. Das bedeutet, dass sich die Lungen von Covid-19-Patienten erholen, wenn diese durch eine ECMO-Therapie entlastet werden. Also kann eine ECMO durchaus ein sinnvoller Therapiebestandteil bei einer Covid-19-Erkrankung sein. Dagegen nicht immer in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wiesen die Patienten sowohl abfallende wie auch stabile oder sogar steigende Dichtemittelwerte auf. Möglicherweise weisen diese Ergebnisse auf die Reduktion der Lungenparenchymdichte durch eine ECMO-Therapie bei Patienten mit alleiniger Lungenschädigung hin. In der Kontrollgruppe wiesen viele Patienten andere Hauptdiagnosen auf, wie beispielsweise eine Sepsis, den Verdacht auf ein Lungenkarzinom oder einen Verkehrsunfall als Schädigung. Diese Patienten konnten durch eine ECMO-Therapie teilweise eher weniger gut behandelt werden beziehungsweise die Behandlung nicht zu einer Dichtewertabnahme im Lungenparenchym beitragen.

4.12. Limitierungen

Da es sich bei der vorliegenden Studie um ein retrospektives Design handelt, kann diese Arbeit nur zur Hypothesenfindung für zukünftige Forschungsprojekte genutzt werden. Für die Prüfung von Hypothesen ist es notwendig, eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen.

Die ROI-Messungen in der Lunge wurden nicht verblindet durchgeführt. Zur Vermeidung einer entsprechenden Verzerrung sollte der Untersucher nicht darüber in Kenntnis gesetzt werden, ob es sich bei der Aufnahme um einen Patienten mit oder ohne Covid-19-Erkrankung handelt.

Die Datenerhebung in dieser Studie beschränkte sich auf die wichtigsten Eigenschaften der Patienten, die nötig waren, um die Forschungsfrage zu beantworten. Allerdings wären noch weitere Daten interessant gewesen: Es lagen keine Informationen über den weiteren medizinischen Zustand der Patienten nach der Entlassung bezogen auf die Lebensqualität vor. Weiterhin fehlten die Informationen über Beatmungsparameter, wie Druck oder Volumina. Auch bei der nichtinvasiven Beatmung lagen keine Informationen darüber vor, ob diese in vergleichbarer Art und Weise durchgeführt wurden.

Die CT-Untersuchungen wurden bei allen Patienten zu einem späten (schwer erkrankten) Zeitpunkt durchgeführt. Somit liegen keine Informationen zu Verlaufsparemtern, wie beispielsweise den Dichtemessungen vor.

Die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung ist hoch. Deshalb sollten diese nur unter strenger Indikation durchgeführt werden. Das sorgt gleichzeitig für eine Einschränkung in der Vergleichbarkeit von mehreren Verlaufsmessungen, da repetitive CT-Untersuchungen nicht in gleichen Zeitabständen, sondern immer nur aufgrund einer gestellten Indikation durchgeführt werden können.

Auch das Follow-up erfolgte nicht nach einem standardisierten Vorgehen. Das reduzierte die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten der einzelnen Patienten. Die Kontrollgruppe wies zudem fehlende Daten über Zeitpunkte der NIV-Therapie, der invasiven Beatmung oder Bauchlagerung auf.

4.13. Ausblick

Für die Beurteilung von CT-Untersuchungen nutzen Radiologen auf jahrelange Erfahrung basierende Mustererkennungen. In dieser Arbeit wurden einfache Zahlen verwendet, um eine Aussage über den klinischen Zustand der Patienten zu treffen. Diese Art von Befundung könnte in Zukunft bei der Verwendung von etablierten Prognose-Scores nützlich sein und dabei möglicherweise als einer der erhobenen Parameter dienen. Objektiv ersichtliche Unterschiede könnten durch die quantitativen Dichtemessung vollkommen Untersucher unabhängig erhoben und verglichen werden.

Weiterführende Studien sollten, wie in der Studie von Feng et al. (2020), jeweils mehrere CT-Untersuchungen für jeden Patienten betrachten, um eine Dynamik in der Dichte besser einordnen zu können. So könnte eine genauere Abschätzung über die Prognose erfolgen und in Zukunft möglicherweise auch die Frage geklärt werden, zu welchem Zeitpunkt eine ECMO-Implantation am wertvollsten für das Outcome der

Patienten ist. Außerdem wären repetitive CT-Untersuchungen in festgelegten Intervallen und zu einheitlichen Zeitpunkten hilfreich, um genauer definieren zu können, nach welchem Zeitraum der Symptome welche Art von Veränderungen oder Schäden im Lungengewebe nachgewiesen werden können. Dabei dürften jedoch die Strahlenschutzbestimmungen nicht vernachlässigt werden.

Gerade mithilfe von künstlicher Intelligenz konnten in der Radiologie gute Erfolge in der Optimierung der Bildauswertung und -beurteilung erzielt werden (Bai, Wang, et al., 2020; Li, Qin et al., 2020). Auch in der Weiterentwicklung von künstlicher Intelligenz würden einfache Zahlenwerte weniger Speicherkapazität und Leistungsfähigkeit von Computern benötigen als große Datenmengen von Voxeln für die Bilderverarbeitung von CT-Untersuchungen. Weiterführende Studien könnten außerdem dabei helfen die Frage zu beantworten, ob eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ausreichend wäre, um prognostische Aussagen treffen und den optimalen Zeitpunkt einer ECMO-Implantation ermitteln zu können.

Um Daten über die Lebensqualität der entlassenen Patienten strukturiert sammeln zu können, könnten Fragebögen erstellt werden, die zu einem festen Zeitpunkt erhoben werden. Das würde einen noch besseren Vergleich der Krankheitsverläufe mit anschließendem Outcome zulassen. Eine einheitliche Erhebung sollte außerdem die Risikofaktoren einer Covid-19-Erkrankung eruieren. Zur Validierung der Erkenntnisse über die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Mortalität würde eine Beobachtungsstudie mit einheitlicher Geschlechterverteilung hilfreich sein.

4.14. Schlussfolgerung

Die Covid-19-Patienten unter ECMO-Therapie mit einer hohen Durchschnittsdichte haben eine bessere Prognose als die mit niedriger Durchschnittsdichte bei einem Trennwert von $-313,1$ HU (HR: 2,232; Differenz der Überlebenszeit: 19 Tage). Bei der Kontrollgruppe konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden.

Außerdem wurden starke Hinweise dafür gefunden, dass eine Zunahme der Symptombdauer bei einer vorliegenden Covid-19-Infektion mit einer Erhöhung der Dichte der Lungentextur im CT korreliert. Hier besteht somit ein möglicher Indikator für die Krankheitsschwere einer Covid-19-Erkrankung. Es gibt in dieser Studie keine Patienten, die normwertige Durchschnittswerte der Lungenparenchymdichte aufweisen. In der verwendeten Kohorte sind bei fast allen Patienten mehr als nur eine ROI-Messung bzw. sogar mehr als nur einzelne Lungenlappen betroffen. Somit handelt es sich in der Regel

bei der CT-Dichteerhöhung um ein nicht lokal isoliertes Ereignis. Daher sind die Mittelwerte der Dichtemessungen zur Einstufung der Krankheitsschwere einer Covid-19-Erkrankung besonders geeignet.

Wenn die Lunge hohe Dichtewerte aufweist, ist eine ECMO-Implantation möglicherweise hilfreicher als bei niedrigen Lungendichten. Patienten mit niedrigeren Dichtemessungen haben möglicherweise weitere Komorbiditäten oder Komplikationen, bei denen eine ECMO-Therapie nur zu einer eingeschränkten Genesung beitragen kann.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse auf einen prognostischen Nutzen von Dichtemessungen aus CT-Untersuchungen des Thorax bei ECMO-pflichtigen Covid-19-Patienten hin.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adams, H. J. A., Kwee, T. C., & Kwee, R. M. (2020). Coronavirus Disease 2019 and Chest CT: Do Not Put the Sensitivity Value in the Isolation Room and Look Beyond the Numbers. *Radiology*, 297(1), E236–E237. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201709>
- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z., & Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32–E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Albert, E., Torres, I., Bueno, F., Huntley, D., Molla, E., Fernández-Fuentes, M. Á., Martínez, M., Poujois, S., Forqué, L., Valdivia, A., Solano de la Asunción, C., Ferrer, J., Colomina, J., & Navarro, D. (2021). Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(3), 472.e7-472.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.004>
- Albes, G., Lippek, V., Müller, B., & Weier, C. (2017). *Facharztprüfung Radiologie: 1450 kommentierte Prüfungsfragen* (4. Aufl., S. b-004-140274). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-140274>
- Alkadhi, H. (Hrsg.). (2011). *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. Springer.
- American College of Radiology. (2020). *ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection*. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
- Anatomie Physiologie (2., aktualisierte Auflage, 2. korrigierter Nachdruck). (2020). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163254>
- Aubin, H., Petrov, G., Dalyanoglu, H., Richter, M., Saeed, D., Akhyari, P., Kindgen-Milles, D., Albert, A., & Lichtenberg, A. (2017). Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—Outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation*, 121, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.237>
- Aubin, H., Petrov, G., Dalyanoglu, H., Saeed, D., Akhyari, P., Paprotny, G., Richter, M., Westenfeld, R., Schelzig, H., Kelm, M., Kindgen-Milles, D., Lichtenberg, A., & Albert, A. (2016). A Suprainstitutional Network for Remote Extracorporeal Life Support. *JACC: Heart Failure*, 4(9), 698–708. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.018>

- AWMF. (2022). S3-Leitlinie—Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGl_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf
- Bai, H. X., Hsieh, B., Xiong, Z., Halsey, K., Choi, J. W., Tran, T. M. L., Pan, I., Shi, L.-B., Wang, D.-C., Mei, J., Jiang, X.-L., Zeng, Q.-H., Egglin, T. K., Hu, P.-F., Agarwal, S., Xie, F.-F., Li, S., Healey, T., Atalay, M. K., & Liao, W.-H. (2020). Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*, 296(2), E46–E54. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
- Bai, H. X., Wang, R., Xiong, Z., Hsieh, B., Chang, K., Halsey, K., Tran, T. M. L., Choi, J. W., Wang, D.-C., Shi, L.-B., Mei, J., Jiang, X.-L., Pan, I., Zeng, Q.-H., Hu, P.-F., Li, Y.-H., Fu, F.-X., Huang, R. Y., Sebro, R., ... Liao, W.-H. (2020). Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology*, 296(3), E156–E165. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201491>
- Bartlett, R. H., & Deatrick, K. B. (2016). Current and future status of extracorporeal life support for respiratory failure in adults: Current Opinion in Critical Care, 22(1), 80–85. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000274>
- Bertini, P., Guarracino, F., Falcone, M., Nardelli, P., Landoni, G., Nocci, M., & Paternoster, G. (2022). ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 36(8), 2700–2706. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.11.006>
- Betit, P. (2018). Technical Advances in the Field of ECMO. *Respiratory Care*, 63(9), 1162–1173. <https://doi.org/10.4187/respcare.06320>
- Bindslev, L., Eklund, J., Norlander, O., Swedenborg, J., Olsson, P., Nilsson, E., Larm, O., Gouda, I., Malmberg, A., & Scholander, E. (1987). Treatment of Acute Respiratory Failure by Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination Performed with a Surface Heparinized Artificial Lung. *Anesthesiology*, 67(1), 117–119. <https://doi.org/10.1097/0000542-198707000-00024>
- Bösch, D. (2014). *Lunge und Atemwege* (J. Steffel & T. Lüscher, Hrsg.). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28223-2>
- Bressemer, K., Adams, L., Albrecht, J., Petersen, A., Thieß, H.-M., Niehues, A., Niehues, S., & Vahldiek, J. (2020). Is lung density associated with severity of COVID-19? *Polish Journal of Radiology*, 85(1), 600–606. <https://doi.org/10.5114/pjr.2020.100788>
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2022). Alltag in Zeiten von Corona: Schutz durch AHA+L+A. <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/alltag-in-zeiten-von-corona/>

- Burgstahler, C., & Nieß, A. M. (2021). Return to Sports nach COVID-19. *Sports Orthopaedics and Traumatology*, 37(3), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2021.06.002>
- Burki, T. K. (2021). Lifting of COVID-19 restrictions in the UK and the Delta variant. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(8), e85. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00328-3)
- Caruso, D., Zerunian, M., Polici, M., Pucciarelli, F., Polidori, T., Rucci, C., Guido, G., Bracci, B., De Dominicis, C., & Laghi, A. (2020). Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*, 296(2), E79–E85. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201237>
- Chen, X., Tang, Y., Mo, Y., Li, S., Lin, D., Yang, Z., Yang, Z., Sun, H., Qiu, J., Liao, Y., Xiao, J., Chen, X., Wu, X., Wu, R., & Dai, Z. (2020). A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: A multi-center study. *European Radiology*, 30(9), 4893–4902. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06829-2>
- Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., Cui, J., Xu, W., Yang, Y., Fayad, Z. A., Jacobi, A., Li, K., Li, S., & Shan, H. (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202–207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
- Colombi, D., Bodini, F. C., Petrini, M., Maffi, G., Morelli, N., Milanese, G., Silva, M., Sverzellati, N., & Michieletti, E. (2020). Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 296(2), E86–E96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>
- Combes, A., Price, S., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *The Lancet*, 396(10245), 199–212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31047-3)
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Dangis, A., Gieraerts, C., De Bruecker, Y., Janssen, L., Valgaeren, H., Obbels, D., Gillis, M., Van Ranst, M., Frans, J., Demeyere, A., & Symons, R. (2020). Accuracy and Reproducibility of Low-Dose Submillisievert Chest CT for the Diagnosis of COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200196. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200196>
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>

- Elicker, B. M. (2021). What Is the Performance and Role of CT in Suspected COVID-19 Infection? *Radiology*, 298(2), E109–E111. <https://doi.org/10.1148/radiol.20202040130>
- Eng, J., & Bluemke, D. A. (2020). Imaging Publications in the COVID-19 Pandemic: Applying New Research Results to Clinical Practice. *Radiology*, 297(1), E228–E231. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201724>
- Falke, K. J. (2017). Wie alles begann: Die Behandlung des akuten Lungenversagens mit extra- korporealem Gasaustausch in Deutschland und erste klinische Anwendung von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei ARDS. 58. Jahrgang, 691–698.
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, 296(2), E115–E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Feng, X., Ding, X., & Zhang, F. (2020). Dynamic evolution of lung abnormalities evaluated by quantitative CT techniques in patients with COVID-19 infection. *Epidemiology and Infection*, 148, e136. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001508>
- Francone, M., Iafrate, F., Masci, G. M., Coco, S., Cilia, F., Manganaro, L., Panebianco, V., Andreoli, C., Colaiacomo, M. C., Zingaropoli, M. A., Ciardi, M. R., Mastroianni, C. M., Pugliese, F., Alessandri, F., Turriziani, O., Ricci, P., & Catalano, C. (2020). Chest CT score in COVID-19 patients: Correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology*, 30(12), 6808–6817. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>
- Franquet, T. (2011). Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*, 260(1), 18–39. <https://doi.org/10.1148/radiol.11092149>
- Gattinoni, L., Pesenti, A., Rossi, G. P., Vesconi, S., Fox, U., Kolobow, T., Agostoni, A., Pelizzola, A., Langer, M., Uziel, L., Longoni, F., & Damia, G. (1980). TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH LOW-FREQUENCY POSITIVE-PRESSURE VENTILATION AND EXTRACORPOREAL REMOVAL OF CO₂. *The Lancet*, 316(8189), 292–294. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90237-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90237-8)
- Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Fotiou, D., Migkou, M., Tzanninis, I.-G., Psaltopoulou, T., Kastritis, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2021). Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine*, 21(2), 167–179. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>
- Grasselli, G., Pesenti, A., Marcolin, R., Patroniti, N., Isgró, S., Tagliabue, P., Lucchini, A., & Fumagalli, R. (2010). Percutaneous Vascular Cannulation for Extracorporeal Life Support (ECLS): A Modified Technique. *The International Journal of Artificial Organs*, 33(8), 553–557. <https://doi.org/10.1177/039139881003300806>

- Hadied, M. O., Patel, P. Y., Cormier, P., Poyiadji, N., Salman, M., Klochko, C., Nadig, J., Song, T., Peterson, E., & Reeser, N. (2020). Interobserver and Intraobserver Variability in the CT Assessment of COVID-19 Based on RSNA Consensus Classification Categories. *Academic Radiology*, 27(11), 1499–1506. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.08.038>
- Heremans, A., Verschakelen, J. A., Van fraeyenhoven, L., & Demedts, M. (1992). Measurement of Lung Density by Means of Quantitative CT Scanning. *Chest*, 102(3), 805–811. <https://doi.org/10.1378/chest.102.3.805>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hüll, M. (2021). Delir als einziges Symptom von COVID-19. *InFo Neurologie + Psychiatrie*, 23(1), 21–21. <https://doi.org/10.1007/s15005-020-1787-2>
- Huppert, L., Matthay, M., & Ware, L. (2019). Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(01), 031–039. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>
- Inui, S., Fujikawa, A., Jitsu, M., Kunishima, N., Watanabe, S., Suzuki, Y., Umeda, S., & Uwabe, Y. (2020). Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200110. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>
- Ito, K., Piantham, C., & Nishiura, H. (2022). Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 2265–2268. <https://doi.org/10.1002/jmv.27560>
- Jiang, S., Xia, S., Ying, T., & Lu, L. (2020). A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 554–554. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0372-4>
- Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., Nakane, T., Zivanov, J., Neufeldt, C. J., Cerikan, B., Lu, J. M., Peukes, J., Xiong, X., Kräusslich, H.-G., Scheres, S. H. W., Bartenschlager, R., & Briggs, J. A. G. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498–502. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2>

- Khan, I., Ahmed, Z., Sarwar, A., Jamil, A., & Anwer, F. (2020). The Potential Vaccine Component for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Vaccine Development Efforts. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.8871>
- Khatami, F., Saatchi, M., Zadeh, S. S. T., Aghamir, Z. S., Shabestari, A. N., Reis, L. O., & Aghamir, S. M. K. (2020). A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Scientific Reports*, 10(1), 22402. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80061-2>
- Kim, H., Hong, H., & Yoon, S. H. (2020). Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*, 296(3), E145–E155. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kitajima, H., Hirashima, T., Suzuki, H., Arai, T., Tamura, Y., Hashimoto, S., Morishita, H., Matsuoka, H., Kashiwa, Y., Han, Y., Minamoto, S., Tanaka, T., & Nagai, T. (2021). Scoring system for identifying Japanese patients with COVID-19 at risk of requiring oxygen supply: A retrospective single-center study. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 27(8), 1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.05.002>
- Kligerman, S. J., Franks, T. J., & Galvin, J. R. (2013). From the radiologic pathology archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 33(7), 1951–1975. <https://doi.org/10.1148/rg.337130057>
- Kolobow, T., Spragg, R. G., Pierce, J. E., & Zapol, W. M. (1971). Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 17, 350–354.
- Koppe, U., Wilking, H., Harder, T., Haas, W., Rexroth, U., & Hamouda, O. (2021). COVID-19-Patientinnen und -Patienten in Deutschland: Expositionsrisiken und assoziierte Faktoren für Hospitalisierungen und schwere Krankheitsverläufe. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 64(9), 1107–1115. <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03391-0>
- Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M. W., Imöhl, M., & Kleines, M. (2021). Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *Journal of Virological Methods*, 288, 114024. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114024>
- Larsen, R. (2016). Herzinsuffizienz und kardiogener Schock. In R. Larsen, *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (S. 675–679). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_49

- Lawrence Panchali, M. J., Oh, H. J., Lee, Y. M., Kim, C.-M., Tariq, M., Seo, J.-W., Kim, D. Y., Yun, N. R., & Kim, D.-M. (2022). Accuracy of Real-Time Polymerase Chain Reaction in COVID-19 Patients. *Microbiology Spectrum*, 10(1), e00591-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00591-21>
- Li, C., Ji, F., Wang, L., Wang, L., Hao, J., Dai, M., Liu, Y., Pan, X., Fu, J., Li, L., Yang, G., Yang, J., Yan, X., & Gu, B. (2020). Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1626–1628. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200718>
- Li, K., Fang, Y., Li, W., Pan, C., Qin, P., Zhong, Y., Liu, X., Huang, M., Liao, Y., & Li, S. (2020). CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology*, 30(8), 4407–4416. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
- Li, L., Qin, L., Xu, Z., Yin, Y., Wang, X., Kong, B., Bai, J., Lu, Y., Fang, Z., Song, Q., Cao, K., Liu, D., Wang, G., Xu, Q., Fang, X., Zhang, S., Xia, J., & Xia, J. (2020). Using Artificial Intelligence to Detect COVID-19 and Community-acquired Pneumonia Based on Pulmonary CT: Evaluation of the Diagnostic Accuracy. *Radiology*, 296(2), E65–E71. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200905>
- Li, X., Fang, X., Bian, Y., & Lu, J. (2020). Comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and other types of viral pneumonia: A two-center retrospective study. *European Radiology*, 30(10), 5470–5478. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06925-3>
- Liu, M., Zeng, W., Wen, Y., Zheng, Y., Lv, F., & Xiao, K. (2020). COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia. *European Radiology*, 30(10), 5463–5469. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06928-0>
- Ludwig, M., Jacob, J., Basedow, F., Andersohn, F., & Walker, J. (2021). Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>
- Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>
- Mak, G. C., Cheng, P. K., Lau, S. S., Wong, K. K., Lau, C., Lam, E. T., Chan, R. C., & Tsang, D. N. (2020). Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104500. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>
- Miller, B. J., Gibbon, J. H., & Gibbon, M. H. (1951). RECENT ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF A MECHANICAL HEART AND LUNG APPARATUS*: *Annals of Surgery*, 134(4), 694–708. <https://doi.org/10.1097/00000658-195113440-00016>

- Mols, G. (2001). Zehn Jahre Erfahrung mit extra-korporaler Membranoxygenierung (ECMO). *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 36(01), 4–14. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10241>
- Muellenbach, R. M. (2018). Extrakorporale Membranoxygenierung. Lotz C, Muellenbach RM: Extrakorporale Membranoxygenierung, 6–2018, 316–325. <https://doi.org/10.19224/ai2018.316>
- Nachtigall, I., Lenga, P., Józwiak, K., Thürmann, P., Meier-Hellmann, A., Kuhlen, R., Brederlau, J., Bauer, T., Tebbenjohanns, J., Schwegmann, K., Hauptmann, M., & Dengler, J. (2020). Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: An observational study. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1663–1669. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.011>
- National Institutes of Health (US). (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
- Nishiura, H., Ito, K., Anzai, A., Kobayashi, T., Piantham, C., & Rodríguez-Morales, A. J. (2021). Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 30. <https://doi.org/10.3390/jcm11010030>
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., Zheng, D., Wang, J., Hesketh, R. L., Yang, L., & Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295(3), 715–721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., Allen, E., Thalanany, M. M., Hibbert, C. L., Truesdale, A., Clemens, F., Cooper, N., Firmin, R. K., & Elbourne, D. (2009). Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 374(9698), 1351–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
- Penha, D., Pinto, E. G., Matos, F., Hochegger, B., Monaghan, C., Taborda-Barata, L., Irion, K., & Marchiori, E. (2021). CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *Journal of Clinical Imaging Science*, 11, 9. https://doi.org/10.25259/JCIS_192_2020
- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: Are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>

- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C.-M., Divatia, J. V., Shrestha, B. R., Arabi, Y. M., Ng, J., Gomersall, C. D., Nishimura, M., Koh, Y., & Du, B. (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 506–517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
- Piroth, L., Cottenet, J., Mariet, A.-S., Bonniaud, P., Blot, M., Tubert-Bitter, P., & Quantin, C. (2021). Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: A nationwide, population-based retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(3), 251–259. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0)
- Pontone, G., Scafuri, S., Mancini, M. E., Agalbato, C., Guglielmo, M., Baggiano, A., Muscogiuri, G., Fusini, L., Andreini, D., Mushtaq, S., Conte, E., Annoni, A., Formenti, A., Gennari, A. G., Guaricci, A. I., Rabbat, M. R., Pompilio, G., Pepi, M., & Rossi, A. (2021). Role of computed tomography in COVID-19. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.08.013>
- Prokop, M., van Everdingen, W., van Rees Vellinga, T., Quarles van Ufford, H., Stöger, L., Beenen, L., Geurts, B., Gietema, H., Krdzalic, J., Schaefer-Prokop, C., van Ginneken, B., Brink, M., & COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. (2020). CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*, 296(2), E97–E104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
- Robert Koch Institut. (2021). Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=71CD00B30A2C4CACB13871D0372E000D.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText2
- Rossaint, R. (1990). Extracorporeal CO₂-removal with a heparin coated extracorporeal system. *Intensive Care Medicine*, 16(5), 344–345. <https://doi.org/10.1007/BF01706369>
- Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: A proposal based on the imaging data of 37 studies. *European Radiology*, 30(9), 4930–4942. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06863-0>
- Salkind, N. J. (2010). *Encyclopedia of research design*. Sage. <https://dx.doi.org/10.4135/9781412961288>
- Sayeed, S., Faiz, B. Y., Aslam, S., Masood, L., & Saeed, R. (2021). CT Chest Severity Score for COVID 19 Pneumonia: A Quantitative Imaging Tool for Severity Assessment of Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 30(4), 388–392. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.04.388>

- Schilling, J., Lehfeld, A.-S., Schumacher, D., Diercke, M., Buda, S., Haas, W., & RKI COVID-19 Study Group. (2020). Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. <https://doi.org/10.25646/7169>
- Schulte, H., Bircks, W., & Dudziak, R. (1972). Erste Erfahrungen mit der BRAMSON-Membran-Lunge. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 20(01), 54–59. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098975>
- Sidebotham, D. (2011). Troubleshooting adult ECMO. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 43(1), P27-32.
- Simonson, T. S., Baker, T. L., Banzett, R. B., Bishop, T., Dempsey, J. A., Feldman, J. L., Guyenet, P. G., Hodson, E. J., Mitchell, G. S., Moya, E. A., Nokes, B. T., Orr, J. E., Owens, R. L., Poulin, M., Rawling, J. M., Schmickl, C. N., Watters, J. J., Younes, M., & Malhotra, A. (2021). Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *The Journal of Physiology*, 599(4), 1057–1065. <https://doi.org/10.1113/JP280769>
- Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., Henry, T. S., Kanne, J. P., Kligerman, S., Ko, J. P., & Litt, H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *Journal of Thoracic Imaging*, 35(4), 219–227. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000524>
- Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., Ling, Y., Jiang, Y., & Shi, Y. (2020). Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 295(1), 210–217. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
- Stiller, W. (2011). Grundlagen der Mehrzeilendetektor-Computertomographie: Teil 1: Technischer Aufbau und physikalisch-technische Grundlagen. *Der Radiologe*, 51(7), 625–640. <https://doi.org/10.1007/s00117-011-2189-8>
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Swenson, K. E., Ruoss, S. J., & Swenson, E. R. (2021). The Pathophysiology and Dangers of Silent Hypoxemia in COVID-19 Lung Injury. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(7), 1098–1105. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1376CME>
- Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3), 356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>

- Torres, I., Poujois, S., Albert, E., Colomina, J., & Navarro, D. (2021). Evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 636.e1-636.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.022>
- Tschammler, A., Kenn, W., Dinkel, H., Sandstede, J., Keberle, M., & Tschammler, S. (2005). Individueller Dosisbedarf bei Spiral-CT-Untersuchungen des Abdomens. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 177(08), 1123–1130. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858323>
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y. C., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., & Chan, W. C. W. (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*, 14(4), 3822–3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*, 96(1142), 753–758. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- Villapol, S. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: Impact on the gut microbiome. *Translational Research*, 226, 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
- von Räden, C., Bühren, V., & Perl, M. (2017). Polytraumamanagement – Behandlung des Schwerverletzten in Schockraum und OP. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 155(05), 603–622. <https://doi.org/10.1055/s-0042-124275>
- Waller, J. V., Kaur, P., Tucker, A., Lin, K. K., Diaz, M. J., Henry, T. S., & Hope, M. (2020). Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *American Journal of Roentgenology*, 215(4), 834–838. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23418>
- Wang, H., Wei, R., Rao, G., Zhu, J., & Song, B. (2020). Characteristic CT findings distinguishing 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) from influenza pneumonia. *European Radiology*, 30(9), 4910–4917. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06880-z>
- Weir, C. B., & Jan, A. (2021). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- Welte, T. (2014). Imaging in the Diagnosis of Lung Disease. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0179>
- Werlein, C., Braubach, P., Schmidt, V., Dickgreber, N. J., Märkl, B., Laenger, F., & Jonigk, D. (2020). COVID-19 – eine vaskuläre Systemerkrankung: Klinische Obduktionen als Instrument zur Klärung der organspezifischen Pathophysiologie. *Der Klinikarzt*, 49(10), 418–421. <https://doi.org/10.1055/a-1261-8676>

- WHO. (2020). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation report, 1. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
- Xu, B., Xing, Y., Peng, J., Zheng, Z., Tang, W., Sun, Y., Xu, C., & Peng, F. (2020). Chest CT for detecting COVID-19: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *European Radiology*, 30(10), 5720–5727. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06934-2>
- Yadav, H., Thompson, B. T., & Gajic, O. (2017). FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS. Is Acute Respiratory Distress Syndrome a Preventable Disease? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(6), 725–736. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1767CI>
- Yamayoshi, S., Sakai-Tagawa, Y., Koga, M., Akasaka, O., Nakachi, I., Koh, H., Maeda, K., Adachi, E., Saito, M., Nagai, H., Ikeuchi, K., Ogura, T., Baba, R., Fujita, K., Fukui, T., Ito, F., Hattori, S., Yamamoto, K., Nakamoto, T., ... Kawaoka, Y. (2020). Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses*, 12(12), 1420. <https://doi.org/10.3390/v12121420>
- Yang, R., Li, X., Liu, H., Zhen, Y., Zhang, X., Xiong, Q., Luo, Y., Gao, C., & Zeng, W. (2020). Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200047. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>
- Zapol, W. M. (1979). Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 242(20), 2193–2196. <https://doi.org/10.1001/jama.242.20.2193>
- Zhang, H., Zhou, P., Wei, Y., Yue, H., Wang, Y., Hu, M., Zhang, S., Cao, T., Yang, C., Li, M., Guo, G., Chen, X., Chen, Y., Lei, M., Liu, H., Zhao, J., Peng, P., Wang, C.-Y., & Du, R. (2020). Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
- Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology*, 214(5), 1072–1077. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

6. Anhang

Tabelle 22: Die untersuchten Daten in der Covid-19-Gruppe und der Kontrollgruppe

	Covid-19-Gruppe	Kontrollgruppe
Demographische Daten (Größe, Gewicht, BMI, Alter, Geschlecht)	ja	ja
Komorbiditäten	ja	ja
Entlassart	ja	nein
Todesdatum	ja	ja
Entlassungsdatum	ja	ja
Symptombeginn	ja	nein
Implantationsdatum MCS	ja	ja
Betrachtete Zeiträume in dieser Studie in Tagen		
Bauchlagerung bis Tod	ja	nein
Dauer der invasiven Beatmung bis Bauchlagerung	ja	nein
Dauer einer invasiven Beatmung (UKD)	ja	nein
Dauer von Symptombeginn bis CT	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Bauchlagerung	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Entlassung	ja	nein

Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Explantation	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zur invasiven Beatmung (UKD)	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zur MCS	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zur NIV (externes Krankenhaus)	ja	nein
Zeitraum vom Symptombeginn bis zum Tod	ja	nein
Verwendung einer NIV bis Bauchlagerung	ja	nein
Verwendung einer NIV bis invasive Beatmung (UKD)	ja	nein
Zeit Aufnahme bis ECMO	ja	ja
Aufnahmedatum (im externen Krankenhaus und auch im UKD)	ja	ja
Datum der CT-Untersuchung	ja	ja
Dichtemesswerte für alle betrachteten Lungenabschnitte (Oberlappen, Unterblassen, zentral und peripher, beidseits; Mittellappen zentral und peripher, nur rechtsseitig)	ja	ja
Dichtemittelwerte	ja	ja

Tabelle 23: Geschlechterverteilung für Tod und Entlassung für alle Patienten und Unterteilung in Covid-19-Gruppe und Kontrollgruppe

	Entlassung	Prozent	Tod	Prozent	Gesamt
Alle Patienten					
weiblich	9	40,9	13	59,1	22
männlich	14	18,4	62	81,6	76
Gesamt	23	23,5	75	76,5	98
Covid-19-Gruppe					
Weiblich	7	63,6	4	36,3	11
Männlich	10	18,1	45	81,8	55
Gesamt	17	25,8	49	74,2	66
Kontrollgruppe					
weiblich	2	18,2	9	81,8	11
männlich	4	19,0	17	81,0	21
Gesamt	6	18,75	26	81,25	32

Tabelle 24: Hauptdiagnosen der Patienten aus der Kontrollgruppe

Bilaterale Pneumonie mit V.a. Pneumocystitis carinii Pneumonie
Aortenklappenstenose III° (KÖF 0,5cm°), Mitralklappeninsuffizienz II°, hochgradige 3-Gefäß-KHK
V.a. Lungenkarzinom mit Infiltration des Mediastinums
ARDS a.E. Aspirationspneumonie bei postoperativer Darmatonie, muskelinvasives Plattenepithelkarzinom der Harnblase
Gasbrand mit nekrotisierender Faszitis
ARDS bei pneumogener Sepsis bei bilateraler atypischer Pneumonie, hochgradiger V.a. CMV-Pneumonie DD PCP-Pneumonie
kombiniertes Mitralklappenventilium, Aortenklappenstenose III°, bekannte 3-Gefäß-KHK
ARDS III°, Asystolie nach Verkehrsunfall
ARDS, HSV-Pneumonie, Bakteriämie mit St. Hominis
V.a. pulmonale Blutung DD Pneumonie bei Immunsuppression, myelodysplastisches Syndrom
ARDS bei ambulant erworbener Pneumonie, myelodysplastisches Syndrom
atypische Pneumonie a.e. viral unter Immunsuppression, JAK-2-negative Myelofibrose
Z.n. Verkehrsunfall, diffuse Lungenkontusionen beidseits, Rippenserienfraktur
ARDS mit Sepsis, Pneumonie mit Haemophilus influenzae, bek. COPD III mit Lungenemphysem
ARDS bei Influenza-A-Pneumonie in 30.SSW

ARDS bei persistierender Sepsis bei Z.n. Magenulkus-OP
Akutes Atemversagen nach Aspiration, Intrakranielle Blutung, Pneumonie
ARDS und Hirnödem, groß-progredientes thorakoabdominelles Aortenaneurysma bei Aortendissektion (Loeys-Dietz-Syndrom)
Adenokarzinom des Magenantrums, peritoneale Metastasierung bei Raumforderung Ovar
ARDS, Myositis mit Lungenbeteiligung bei Anti-Jo1 Syndrom, restriktive ventilationsstörung, aktuell Progress der interstitiellen Verdichtung
Pneumonie bei fibrosierender Alveolitis, Akute myeloische Leukämie
ARDS, Bipulmonale Infiltrate, rez. Fieber, Aplasie in Dauertherapie, T-ALL
respiratorische Insuffizienz bei postoperativer Pneumonie, 3-Gefäß-KHK, Septischer Schock
CPR, obere GI-Blutung bei Mallory-Weiß-Läsion, Aspirationspneumonie, ARDS
Status asthmaticus
Medulloblastom IV°, Sepsis, ARDS
Stevens-Johnson-Syndrom
ARDS, Z.n. Meningitis (viral)
rezidiv Magen-CA, intrathorakale Blutung mit Hämatothorax links, Sepsis, Lungenembolie, Pneumonie
Z.n. Tracheal-CA, Pneumonie
ARDS bei Pneumonie mit Mycoplasma Pneumoniae, septischer Schock
Aortenklappenendokarditis, Aortenaneurysma, Mitralklappeninsuffizienz II°, Trikuspidalklappeninsuffizienz I°

Tabelle 25: Rohdaten zur deskriptiven Statistik aller betrachteten Zeiträume in Tagen

A*	B*	C*	D*	E*	F*	G*	H*	I*	J*	K*	L*	M*	N*	O*
1	14	8	23	24	24		9	15	6	9	16	7	1	11
2	18		21	59		136	13	21	8	38	22	9	1	32
3	1		13	19		26	12	13	1	8	15	3	2	14
4	6	33	16	52	52		10	16	6	36	19	9	3	13
5	16	29	23	54	54		7	23	16	31	25	18	2	24
6	8		16	62		69	8	16	8	57	12	4	0	9
7	42		52	182	182		10	22	12	167				23
8	0		18	69		70		18		52	20			18
9	8		11	19		33	3	9	6	17	9	6	0	12
10	9	5	6	9	9			1	0	8	4	3	3	2
11	0	30	7	42	42			7		35	12		5	8
12	21	4	25	30	30		4	24	20	24	26	22	2	27
13	1		7	54	54			7		47				13
14	24	16	24	42	42		3	24	21	36	26	23	2	24
15	4		8	23		26	4	8	4	20	8	4	0	9

16	14	21	48		51	8	24	16	11	24	16	0	22	
17	9	22	83		119	14	22	8	74	23	9	1	23	
18	6	11	29	29		6	10	4	19				11	
19	11	17	16	18	18		5	16	11	3	6	1	1	16
20	10	15	20	29	29			11	0	18	14	3	3	11
21	12	55	18	75	75		6	17	11	59	20	14	3	31
22	9		15	17	17			15		11				16
23	4	0	7	17		43	3	5	2	16				5
24	16		20	41	41		4	34	30	7				35
25	17	9	27	34	34			18	1	16	25	8	7	11
26	9		21	23	23		12	21	9	5				21
27	9		12	20	31			12	7	16				19
28	12		16	18	18		5	13	8	6				13
29	16	3	21	26	26		5	21	16	5	23	18	2	6
30	14		19	30	36		6	19	13	19				20
31	1	6	5	13	13		4	6	1	7	7	3	1	6
32	0		0	3	3			0		3				0
33	21	41	24	48	48			7	4	41	7	4	0	23
34	9	26	14	42	42		5	14	9	30	16	11	2	15
35	7	18	14	33	33		7	14	7	21	15	8	1	11
36	20		27	63		66	12	27	15	39	30	18	3	28
37	2	7	6	12	13			5	1	7	5	1	0	7
38	14	35	19	58	58			23	18	35	23	18	0	37
39	3	3	10	13	13			9	63	4	10	64	1	11
40	18	27	19	39	39		1	11	10	28	12	11	1	5
41	13	13	19	26	26		6	12	6	15	13	7	1	16
42	3		5	8	8		2	5	3	4				6
43	5	23	19	30	43		15	19	4	27	20	5	1	18
44	9	8	10	13	13		1	10	9	8	5	4	0	13
45	6	3	14	17	17		8	13	5	5	14	6	1	15
46	22		22	49		85		0	0	85	16	16	16	14
47	17	23	22	32	32			9	1	23	9	1	0	8
48	16	1	29	30	30		13	29	16	2	29	16	0	18

49	12	18	20	35	35			20		18	17		0	21
50	6		13	26		37	11	12	1	25	12	1	0	28
51	1		5	7	7			4		3				5
52	11	15	17	32	32		6	9	3	23	17	11	8	7
53	2	0	11	16		17		11		8				10
54	3	16	14	33	33		11	13	2	20	17	6	4	18
55	20	0	21	31		16	45	24	9	39				1
56	29	10	29	28	38			26	11	12	28	13	2	32
57	14	21	21	29	29		7	20	13	21	8	1	0	21
58	15	26	21	49	49		6	21	15	30	23	17	2	7
59	15		17	23		4	2	17	15	2	18	16	1	18
60	5		5	10		20		5	5	5	6	6	1	8
61	15	28	18	45	45			17	14	28	17	14	0	23
62	2		24	41		46	23	24	1	22	26	3	2	6
63	18	0	22	57	60			60	49	0	60	49	0	30
64	1	19	9	27	30			9		22	11		2	10
65	2	11	10	21	21		8	10	2	13	10	2	0	11
66	7	1	20	21	21		13	19	6	2	20	7	1	20

***A** Laufende Patientenummer; **B** Dauer der Bauchlagerung bis zum Tod in Tagen; **C** Symptombdauer von Beginn bis zur MCS in Tagen; **D** Symptombdauer von Beginn bis zur Explantation der ECMO in Tagen; **E** Symptombdauer von Beginn bis zum Tod in Tagen; **F** Symptombdauer von Beginn bis zur Entlassung in Tagen; **G** Symptombdauer von Beginn bis zur NIV im externen Krankenhaus in Tagen; **H** Symptombdauer von Beginn bis zur invasiven Beatmung im UKD in Tagen; **I** Beginn der Verwendung einer NIV bis zur invasiven Beatmung im UKD in Tagen; **J** Dauer einer invasiven Beatmung im UKD in Tagen; **K** Symptombdauer von Beginn bis zur Bauchlagerung in Tagen; **L** Verwendung einer NIV bis zur Bauchlagerung in Tagen; **M** Dauer der invasiven Beatmung bis zur Bauchlagerung in Tagen; **N** Dauer von Symptombeginn bis zum CT in Tagen; **O** Zeit von Aufnahme bis ECMO-Implantation in Tagen

Tabelle 26: Dichtewerte der 1. CT-Untersuchung aller Patienten als Rohdaten in HU

Nr.	Rechter Lungenflügel						Linker Lungenflügel			
	OL		ML		UL		OL		UL	
	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.
1	-351	-522	-467	-366	-119	-182	-755	-350	-180	-65
2	45	52	40	63	45	44	85	37	48	66
3	-435	-257	-5	-56	-53	28	-667	-606	7	60
4	-756	-789	-677	-652	-531	-312	-651	-784	-455	-381
5	-128	-300	-446	-390	-388	-320	-53	-141	10	-19
6	-562	-131	-661	-116	-146	-149	-597	-182	-304	-205
7	-199	14,71	-342	-657	56	14	-304	-28	12	30
8	-794	-600	-738	-739	-482	12	-864	-785	-218	15
9	-29	43	-647	-599	-627	-43	-21	-2	-315	-387
10	-770	-793	-802	-866	-50	14	-798	-805	-476	-819
11	-172	-81	-342	-395	-94	1,52	-15,97	15	20,8	0,1
12	-348	-355	-313	-467	-2,5	9,82	-299	-12	14	27
13	-518	-625	-543	-614	-224	-190	-555	-575	-179	-206
14	-481	-411	-383	-366	-122	46	-362	-416	19	11
15	-19	-9	-205	-392	17	-517	35	19	4	1
16	-328	-387	-289	-233	-149	23,7	-341	-328	-127	-99
17	88	30	49	-210	144	139	43	73	114	81
18	-62	-53	-471	-645	6	-76	-7	-4,5	0,6	-32
19	-614	-658	-420	-25	-50	-576	-658	-804	-583	-724
20	-607	-510	-814	-825	-819	-758	-793	-742	-835	-438
21	-208	-269	-228	-310	-105	-107	-287	-152	-73	-80
22	-262	-18	17	-459	-2	-75	13	-31	40	-113
23	-225	-192	-185	-517	-214	-193	-247	-241	-216	-158
24	-49	-107	-3	-602	-10	-23	-3,7	6	-10	-100
25	-703	683	-703	-790	-734	-670	-741	-739	-699	-674
26	-491	-394	-268	-425	26	-28	-134	-220	71	-81
27	-817	-821	-648	-267	-74	-31	-793	-685	-474	-367
28	-216	-241	-371	-368	-626	-130	-537	-483	-340	-167
29	-854	-804	-493	-568	-847	-497	-823	-856	-828	-767
30	-407	-512	-447	-608	-123	-41	-343	350	7	-127
31	-339	-365	-250	-463	-89	-94	-368	-290	-566	-175
32	-641	-717	-781	-820	-655	-692	-626	-761	-663	-617
33	-312	-297	-329	-261	-106	-28	-675	-684	-198	-101
34	34	-6	-236	-414	10	6	12	20	-14	3
35	-563	-609	-829	-739	-508	-177	-801	-658	-381	-320
36	-441	-416	-485	-548	-131	56	8	-302	-121	63
37	-663	-799	-801	-782	32	33	-22	-318	16	28
38	60	69	70	31	78	63	81	14	61	65

39	-699	-315	-390	-861	-457	26	-712	-477	-265	-267
40	-857	-831	-624	-878	-648	-475	-808	-853	-774	-696
41	-761	-774	-707	-716	-768	-566	-735	-354	-647	-150
42	-700	-867	-843	-838	22	23	-809	-855	-568	4
43	-793	-829	-697	-847	-776	-523	-799	-839	-669	-670
44	-155	-291	-252	-388	38	23	-125	-228	-29	-90
45	-557	9	-724	-835	-146	-76	-204	8	-186	3
46	-462	-608	-673	-737	-599	-177	-531	-586	-438	-201
47	-804	-796	-384	-703	-615	-436	-756	-744	-506	-621
48	-96	-428	-530	-753	-289	-712	-116	-293	-312	-253
49	-760	-97	-531	-383	-365	-3	-831	-159	-62	-18
50	-501	43	22	14	10	-2	71	50	-24	34
51	-489	-212	-664	-745	414	-133	-727	-457	-310	-140
52	-529	-415	-388	-846	-325	-159	-517	-429	-452	-137
53	-385	-573	-370	-408	28	-204	-424	-346	34	60
54	-211	4	-218	-487	32	13	-225	-77	-112	28
55	-189	-107	-503	-351	-541	-280	-304	-482	-471	-188
56	-800	-872	-831	-760	-799	-834	-854	-862	-815	-523
57	-547	-302	-632	-854	-567	55	-547	-336	-60	112
58	-632	-260	-829	-776	-819	-458	-304	-373	-686	-514
59	-677	-140	-609	-405	-546	-215	-238	8	-290	136
60	-60	-202	-430	-699	-392	4	-620	-569	-647	-201
61	14	5	-16	-27	-296	10	24	-262	-16	16
62	-757	-777	-752	-780	-571	-519	-712	-779	-577	-566
63	-172	-238	-249	-438	27	22	-68	-410	-1	23
64	-614	-591	-776	-844	-731	-94	-793	-875	-561	-57
65	-82,52	-646	-116	-634	83	-11	89	-247	130	-37
66	-624	-809	-868	-549	-771	8	-395	-741	-10	43
67	-698	-759	-647	-671	-315	-252	-786	-825	-645	-475
68	-494	-541	-772	-750	-775	-704	57,7	46,78	43,56	33,16
69	-611	-715	-119	-37,57	-818	-236	-844	-851	-836	-854
70	-548	25,51	-639	-571	45,41	65,4	-428	-540	16,38	37,14
71	-825	-818	-769	-806	-678	-490	-832	-841	-710	-776
72	-709	-759	-525	-496	-265	-614	-737	-707	-258	-417
73	-729	-797	-738	-800	-771	-748	-785	-794	-793	-733
74	-728	-735	-723	-765	-769	-755	-581	-765	-649	-778
75	-653	-722	-717	-754	-358	-457	-637	-631	-719	-715
76	-494	-465	-550	-605	-375	-495	-497	-542	-438	-453
77	-525	-571	-770	-748	-651	-739	-528	-656	-761	-768
78	-798	-752	-790	-850	-624	-588	-758	-742	-608	-669
79	-699	-351	-763	-832	-640	-671	-335	-460	-593	-581
80	-574	-849	-629	-779	-555	-737	-526	-611	-406	-568
81	-751	-426	-440	-480	-143	-414	-816	-710	-282	-115

82	-197	-216	-193	-205	-209	-239	-201	-262	-252	-221
83	81,2	59,26	-699	-671	54,3	66,96	-602	-720	-558	-458
84	-891	-902	-811	-850	-842	-837	-840	-868	-776	-786
85	-494	-688	-424	-567	-484	-498	-521	-622	-256	-422
86	-649	-614	-623	-311	-255	-599	-639	-695	-506	-622
87	-508	-488	-431	-584	-227	-144	-677	-724	-423	-153
88	-510	-645	-718	-752	-627	-639	-550	-611	-411	-423
89	-639	-487	-602	-648	-142	-114	-724	-550	-201	-83,74
90	-716	-634	-783	-880	-710	-742	-713	-668	-598	-701
91	-673	-751	-732	-816	-700	-724	-742	-775	-661	-737
92	-554	-541	-676	-666	-623	-275	-595	-546	-396	-367
93	-72,87	-172	-435	-440	25,44	-123	-181	-104	16,56	97,44
94	13,83	-84,85	-431	-663	-106	-87,18	-126	14,35	50,56	33,71
95	-943	-968	-726	-912	-524	-321	-778	-879	-712	-683
96	-692	-738	-743	-750	-689	-750	-780	-826	-762	-797
97	-211	-196	-534	-530	-93,53	-261	-122	-358	-462	-127
98	38,27	27,82	-370	-203	48,08	37,25	-701	-739	-107	20,25

OL=Oberlappen; UL=Untelappen; ML=Mittellappen; zen.=zentral; per.=peripher;

Nr.=laufende Patientennummer

Tabelle 27: Rohdaten Abweichungen der gemessenen Dichtewerte im 1. CT in HU

Nr.	Rechter Lungenflügel						Linker Lungenflügel			
	OL		ML		UL		OL		UL	
	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.
1	316	141	359	228	165	188	192	162	247	135
2	89	67	85	88	101	103	71	112	82	90
3	292	258	214	210	204	255	253	157	192	172
4	142	150	190	179	175	114	228	158	200	152
5	150	195	205	175	201	174	160	118	261	174
6	236	233	269	206	374	261	311	263	325	257
7	216	74	286	215	98	101	223	130	197	97
8	76	234	126	68	240	101	132	122	258	95
9	38	37	167	80	124	50	33	40	165	149
10	95	93	95	64	196	90	81	90	343	86
11	174	165	336	149	176	112	113	111	107	110
12	193	157	285	191	116	110	213	114	110	92
13	187	74	113	78	204	128	113	117	250	155
14	154	182	125	111	192	83	119	116	128	101
15	55	20	133	91	127	106	35	34	103	31
16	191	187	265	313	265	233	228	246	330	287
17	202	206	215	300	267	284	227	166	247	229
18	120	100	162	112	143	114	185	98	175	130
19	175	158	274	226	287	206	147	147	315	135
20	171	90	107	81	99	98	157	117	68	196
21	112	101	141	126	123	113	126	126	119	116
22	228	81	78	86	102	96	103	108	97	82
23	154	123	125	173	113	100	130	110	142	116
24	129	211	102	117	126	133	78	72	117	170
25	188	177	145	75	121	147	93	113	107	162
26	129	201	270	183	139	126	158	126	106	96
27	153	115	198	301	248	110	143	137	234	223
28	227	144	155	178	289	219	310	203	281	211
29	90	127	239	244	98	251	141	78	117	154
30	211	106	144	123	169	131	162	188	124	110
31	272	139	170	114	158	112	270	164	213	112
32	251	178	166	111	203	192	261	141	190	193
33	151	148	164	185	138	118	172	93	176	118
34	252	175	276	374	214	202	192	247	187	167
35	90	75	88	133	197	183	138	57	246	94
36	141	199	99	72	126	93	85	154	170	77
37	123	68	80	150	86	76	202	354	104	92
38	66	54	64	87	68	66	63	71	78	81
39	133	240	250	89	274	122	189	248	262	281
40	108	111	204	83	165	164	205	111	163	184
41	97	120	158	154	129	203	135	215	172	214

42	148	65	107	134	40	40	171	75	177	99
43	146	77	139	57	119	251	99	75	167	202
44	181	228	181	158	61	55	168	89	125	85
45	155	76	91	74	162	73	228	73	136	79
46	129	118	125	135	215	173	110	107	146	141
47	97	88	215	119	155	214	102	107	218	145
48	169	209	215	193	266	179	152	166	236	250
49	111	205	233	208	289	82	135	236	228	108
50	146	57	85	91	59	56	76	75	76	79
51	203	235	204	154	314	215	166	256	291	236
52	253	182	232	165	214	211	224	173	299	249
53	92	64	141	92	69	152	83	103	65	31
54	216	97	211	121	98	90	294	192	175	122
55	228	168	218	181	199	157	143	281	261	244
56	114	79	110	205	153	90	76	85	101	211
57	199	329	198	106	235	79	267	276	148	78
58	232	114	118	92	110	203	222	124	231	146
59	185	306	243	281	219	244	237	232	267	101
60	164	177	205	106	205	89	120	181	151	241
61	103	97	172	123	293	107	89	172	133	99
62	96	85	119	95	143	149	143	90	163	151
63	214	197	254	193	111	102	230	193	125	131
64	91	76	43	31	117	203	75	99	138	140
65	266	161	182	156	124	123	120	271	121	126
66	240	112	58	114	112	94	224	154	173	89
67	233	143	241	127	309	289	147	133	275	297
68	233	181	131	162	107	114	107	100	127	121
69	243	143	359	209	156	261	166	125	105	74,48
70	157	111	176	147	80,13	67,31	234	157	63,99	70,28
71	104	106	149	64,41	219	266	145	93,51	182	87,43
72	167	158	232	186	157	144	172	124	195	166
73	213	97,83	154	101	90,58	145	166	103	86,6	201
74	268	148	151	149	71,03	61,83	302	103	126	122
75	145	79,15	132	120	254	337	152	115	72,78	82,25
76	251	163	184	165	248	136	292	143	131	152
77	276	298	138	151	273	143	248	218	150	159
78	150	136	140	138	141	191	179	126	181	148
79	171	177	134	26,15	163	72,85	215	148	199	148
80	302	91,82	286	160	355	174	357	302	332	399
81	165	158	243	159	194	267	150	218	269	113
82	141	98,83	83,19	89,68	155	91,32	157	132	155	128
83	142	137	150	200	163	150	290	169	206	250
84	37,92	31,01	98,27	63,03	62,88	53,72	83,63	53	130	81,26
85	331	209	295	207	240	244	296	253	335	296
86	243	228	192	210	341	153	248	169	303	183
87	251	172	269	192	292	278	293	138	340	209

88	253	161	110	137	234	202	261	159	278	285
89	314	173	197	160	232	126	215	165	222	134
90	175	220	192	103	237	194	253	220	313	275
91	199	163	154	103	172	145	264	162	303	203
92	217	120	160	103	227	174	218	190	171	162
93	198	205	153	142	121	99,36	165	149	247	53,67
94	259	221	248	169	297	184	323	224	159	111
95	102	34,29	341	155	338	361	232	102	172	165
96	276	246	258	162	309	207	205	182	263	189
97	335	228	298	246	332	256	313	257	371	292
98	129	137	276	276	261	273	203	183	295	188
87	251	172	269	192	292	278	293	138	340	209
88	253	161	110	137	234	202	261	159	278	285
89	314	173	197	160	232	126	215	165	222	134
90	175	220	192	103	237	194	253	220	313	275
91	199	163	154	103	172	145	264	162	303	203
92	217	120	160	103	227	174	218	190	171	162
93	198	205	153	142	121	99,36	165	149	247	53,67
94	259	221	248	169	297	184	323	224	159	111
95	102	34,29	341	155	338	361	232	102	172	165
96	276	246	258	162	309	207	205	182	263	189
97	335	228	298	246	332	256	313	257	371	292
98	129	137	276	276	261	273	203	183	295	188

OL=Oberlappen; UL=Untere Lappen; ML=Mittellappen; zen.=zentral; per.=peripher;
 Nr.=laufende Patientenummer

Tabelle 28: Dichtewerte der 2. CT-Untersuchung aller Patienten als Rohdaten in HU

Nr.	Rechter Lungenflügel						Linker Lungenflügel			
	OL		ML		UL		OL		UL	
	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.
1	13,21	-56,56	-429	-265	-312	-69,07	-269	25,46	-225	25,92
2	-19,16	6,17	-343	-156	4,42	-45,55	-34,45	-55,05	-1,97	21,16
4	-676	-736	-407	-555	-109	-33,32	-736	-199	-369	46,75
5	-416	-130	-205	-348	-75,01	-49,45	26,93	6,77	22,03	-1,18
6	-310	-401	-454	-402	-227	-457	-504	-485	-307	-493
7	-117	-105	-409	-284	-96,83	-18,25	-94,53	-106	-109	-29,14
8	-692	-547	-663	-679	-441	-55,49	-692	-641	-25,96	-32,01
9	-55,73	-10,23	-529	-675	-198	-248	-76,98	-45,96	-82,05	-112
10	27,38	8,38	-168	-94,63	43,92	-29,64	0,81	4,17	22,9	5,35
11	-191	-505	-491	-447	-15,26	-26,53	-159	-430	1,74	3,36
13	-496	-463	-376	-494	-175	-422	-481	-444	-49,59	-69,27
14	-451	-18,99	-42,08	15,46	23,13	24,66	-198	-585	-63,17	29,7

18	58,24	-25,91	-310	-267	15,89	-111	51,23	-29,46	41,35	-89,45
20	-441	-200	-413	-644	-87,75	-1,37	-742	-287	12,54	16,41
25	-680	-509	-385	-492	-270	-186	-630	-709	-143	-121
26	19,34	-251	58,07	-93,62	17,14	15,49	3,96	54,24	43,23	22,56
28	-755	-643	-639	-663	-527	-509	-781	-684	-528	-258
29	-344	-3,84	-473	-520	33,72	-2	-270	-181	36,21	39,93
30	-232	-259	-505	-639	3,5	-85,67	-251	-436	-143	-57,14
33	-121	-90,1	-332	-44,83	19,43	-139	-170	-245	-81,82	-21,25
34	-290	-209	-628	-619	-0,21	-18,6	-170	-249	-246	-128
35	-639	-614	-714	-617	-252	28,91	-482	-630	-498	-201
38	44,14	1,65	-41,63	-135	-111	22,91	76,08	45,36	22,36	14,73
39	77,04	68,26	-420	-397	73,06	28,92	81,12	29,49	62,41	61,03
41	-752	-648	-797	-661	-32,63	-124	-603	-773	-417	-555
42	37,12	19,98	34,72	13,58	38,56	17,87	13,97	57,39	41,99	32,61
43	-270	-244	-547	-528	-114	-157	-231	-407	-155	-166
46	-802	-775	-550	-559	-428	-269	-558	-633	-357	-213
47	30,36	31,66	22,71	22,64	23,92	22,45	26,47	33,05	-4,02	10,06
49	26,67	5,8	-62,31	9,23	32,37	39,83	-8,89	5,45	10,72	27,17
51	-390	-236	-532	-553	27,14	-82,24	-505	-490	-50,74	-26,65
52	-357	-369	-666	-643	34,68	29,95	-470	-496	-357	-228
53	-577	-614	-560	-625	-493	-190	-505	-545	-185	-243
55	-36,49	-145	-318	-331	-212	-334	-187	-30,31	-188	-50,75
58	-564	-535	-609	-754	-540	-560	-641	-589	-428	-427
61	-39,26	-49,91	-50,33	-19,06	-10,45	-53,56	-50,93	-693	-30,21	-34,65
63	-423	-439	-443	-468	-329	-404	-382	-294	-431	-277
64	-774	-787	-790	-569	-554	-274	-797	-665	-651	-707
65	-403	-447	-323	-127	-460	-108	-427	-351	-468	-420
67	65	53,95	63,56	42,22	59,89	55,56	2,17	35,21	37,25	80,05
68	-526	-582	-779	-728	-519	-631	35,94	5,05	57,98	-8,44
69	47,47	49,76	32,63	-229	45,01	11,48	-529	-657	-208	-420
70	-656	-543	-734	-753	-618	-654	-628	-659	-463	-543
71	-10,22	-2,92	-468	-650	-571	-617	-279	-48,69	-181	-236
72	-345	-193	-377	-618	-105	-89,23	-316	-152	-189	-120
73	-250	-111	-537	-625	67,02	-0,48	-309	-292	66,05	57,89
74	-804	-771	-397	-385	-779	-831	35,14	57,81	82,37	60,14
75	-658	-669	-784	-861	-676	-655	-686	-719	-662	-674
76	-97,53	-45,81	-465	-262	-143	-176	-216	-244	-98,75	-136
77	-513	-496	-660	-709	-516	-751	-535	-607	-345	-319
78	-394	-458	-644	-661	-540	-516	-493	-366	-4,91	-52,82
79	30,37	25,9	23,27	32,91	29,89	39,35	-643	247	14,94	26,97
80	-498	-763	-574	-682	-296	-640	-660	-655	-736	-961
81	-421	-59,03	-554	-627	-315	-134	-196	-28,28	-352	-155
82	-307	-397	-296	-312	-150	-228	-285	-382	-57,08	-205

83	-721	-757	-681	-803	32,34	24,52	-795	-782	-306	23,75
84	58,76	62,41	-387	-287	-286	-28,31	-102	-60,77	-82,38	-116
85	-439	-602	-440	-508	-269	-436	-311	-322	19,67	72,18
86	-584	-427	-435	-345	-240	-273	-548	-477	-214	-322
87	-801	-802	-731	-793	-545	-406	-805	-716	-363	-137
88	51,67	51,31	15,06	24,95	35,61	40,2	38,1	40,65	-4,86	6,36
89	-541	-635	-687	-741	-53,19	-34,75	-711	-576	-7,42	-175
90	-780	-788	-776	-842	-477	-616	-731	-714	17,74	24,79
91	-684	-797	-766	-817	-752	-708	-813	-826	-791	-794
92	-378	-312	-339	-284	-58,22	-291	-471	-321	-271	-189
93	-399	-391	-543	-507	-371	-355	-114	-28,12	-57,69	7,81
94	-268	-482	-583	-648	-223	-305	-58,16	-37,17	42,02	59,89
95	-207	-185	44,26	-22,92	-409	-37,4	52,13	47,19	52,4	64,76
96	42,54	24,96	47,2	28,78	75,7	13,25	-508	-689	-33,45	-26,44
97	-13,35	-59,87	-9	-28,05	25,98	-33,64	28,2	-46,58	58,39	-10,45
98	-122	-475	-700	-796	-254	-387	61,76	12,71	60,51	46,8

OL=Oberlappen; UL=Untere Lappen; ML=Mittellappen; zen.=zentral; per.=peripher;

Nr.=laufende Patientenummer

Tabelle 29: Rohdaten Abweichungen der gemessenen Dichtewerte im 2. CT in HU

Nr.	Rechter Lungenflügel						Linker Lungenflügel			
	OL		ML		UL		OL		UL	
	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.	zen.	per.
1	103	167	314	245	239	182	233	92,76	124	146
2	198	153	192	256	214	234	216	223	186	206
4	217	199	290	257	257	195	222	279	350	110
5	285	195	187	164	134	123	96,19	84,22	103	109
6	244	191	142	153	195	149	186	177	174	148
7	120	117	145	162	162	117	223	129	197	128
8	213	247	127	157	230	110	209	226	102	104
9	170	103	181	95,23	200	172	172	114	179	158
10	92,56	16,08	75,2	68,21	27,09	49,11	115	35,18	42,55	19,27
11	147	214	140	150	145	136	154	163	118	114
13	199	268	200	105	202	125	188	156	98,58	131
14	225	133	239	112	93,02	59,91	260	169	212	74
18	87,05	81,38	264	213	85,79	89,17	105	90,97	98,24	88,36
20	169	221	237	201	246	140	217	316	131	121
25	154	275	127	150	189	175	217	120	168	149
26	72	234	54,1	198	59,19	66,54	180	71,63	60,8	66,39
28	207	166	149	186	225	166	116	154	154	131
29	233	102	223	81,96	126	82,52	309	223	107	82,53
30	203	179	161	156	176	172	199	198	202	169

33	166	104	161	118	127	74,14	153	206	126	74,85
34	257	222	162	132	101	116	185	201	282	149
35	131	117	133	218	271	102	225	135	217	175
38	93,14	111	176	277	273	103	94,47	94,3	158	123
39	31,97	24,83	251	182	35,39	32,73	44,49	25,52	23,47	29,19
41	175	253	161	178	160	114	260	118	358	205
42	64,92	70,32	71,85	125	79,57	81,48	68,28	75,5	80,17	81,69
43	187	147	99,33	158	234	177	190	135	135	115
46	142	161	280	285	263	223	293	232	205	250
47	88,29	94,03	105	99,5	101	101	101	100	118	107
49	22,12	14,33	153	68,05	17,75	14,76	108	65,8	17,39	37,64
51	204	110	230	212	190	140	254	173	145	137
52	184	162	179	121	106	126	189	168	190	185
53	145	120	197	147	181	245	233	182	204	249
55	216	201	242	151	193	257	233	183	190	204
58	253	221	172	152	213	227	201	170	241	145
61	132	96,32	167	154	87,88	81,06	194	80,84	174	102
63	271	182	205	190	187	153	255	252	248	177
64	209	223	113	263	251	296	152	271	245	136
65	206	161	217	169	198	190	254	143	153	204
67	56,71	24,02	73,08	133	111	23,82	108	59,49	131	24,67
68	275	197	129	181	230	129	96,52	93,21	149	208
69	75,24	78,06	107	408	99,16	103	206	102	175	153
70	179	226	153	75,71	202	144	210	163	195	115
71	164	143	323	189	227	220	277	154	310	310
72	241	210	264	157	321	268	242	232	344	327
73	230	191	143	89,87	167	164	294	260	155	141
74	161	149	327	353	204	93,57	139	75	94,23	93,84
75	140	107	89,68	29,13	171	132	186	90,88	182	144
76	224	141	249	197	200	227	106	133	206	227
77	292	251	206	215	387	214	248	226	234	286
78	225	209	201	134	233	161	231	218	114	137
79	72,38	68,81	84,48	82,83	110	82,63	197	267	120	101
80	340	245	255	162	341	211	322	262	296	34,14
81	338	188	213	189	310	248	272	169	243	245
82	273	211	302	313	287	202	284	212	256	268
83	137	81,67	175	38,79	24,64	51,29	99,82	57,73	347	30,88
84	63,81	67,56	322	303	278	161	228	155	226	202
85	352	269	310	240	306	242	278	265	260	127
86	187	245	210	206	260	236	252	197	250	249
87	113	129	213	109	240	246	100	190	281	210
88	148	171	139	123	194	199	146	159	160	173
89	340	243	201	212	325	282	239	317	246	257
90	204	135	213	161	404	272	191	160	245	184
91	253	96,81	162	96,64	149	170	190	107	62,23	95,05
92	210	229	273	373	313	368	324	363	336	342

93	393	372	246	223	417	360	362	291	361	273
94	223	175	187	184	305	225	192	161	179	140
95	186	179	30,44	164	216	181	18,27	18,65	21,01	19,98
96	114	130	102	109	109	104	254	192	120	119
97	158	170	135	153	153	146	122	155	164	151
98	314	273	284	167	403	321	145	170	184	203

OL=Oberlappen; UL=Untelappen; ML=Mittellappen; zen.=zentral; per.=peripher;
 Nr.=laufende Patientennummer

Tabelle 30: Dichtemittelwerte, Minimum, Maximum in HU

Nr.	Dichtemittelwerte	Minimum	Maximum
1	-335,7	-755	-65
2	52,5	37	85
3	-198,4	-667	60
4	-598,8	-789	-312
5	-217,5	-446	10
6	-305,3	-661	-116
7	-140,33	-657	56
8	-519,3	-864	15
9	-262,7	-647	43
10	-616,5	-866	14
11	-106,26	-395	20,8
12	-174,57	-467	27
13	-422,9	-625	-179
14	-246,5	-481	46
15	-106,6	-517	35
16	-225,73	-387	23,7
17	55,1	-210	144
18	-134,39	-645	6
19	-511,2	-804	-25
20	-714,1	-835	-438
21	-181,9	-310	-73
22	-89	-459	40
23	-238,8	-517	-158
24	-90,17	-602	6
25	-577	-790	683
26	-194,4	-491	71
27	-497,7	-821	-31
28	-347,9	-626	-130
29	-733,7	-856	-493
30	-225,1	-608	350

31	-299,9	-566	-89
32	-697,3	-820	-617
33	-299,1	-684	-28
34	-58,5	-414	34
35	-558,5	-829	-177
36	-231,7	-548	63
37	-327,6	-801	33
38	59,2	14	81
39	-441,7	-861	26
40	-744,4	-878	-475
41	-617,8	-774	-150
42	-543,1	-867	23
43	-744,2	-847	-523
44	-149,7	-388	38
45	-270,8	-835	9
46	-501,2	-737	-177
47	-636,5	-804	-384
48	-378,2	-753	-96
49	-320,9	-831	-3
50	-28,3	-501	71
51	-346,3	-745	414
52	-419,7	-846	-137
53	-258,8	-573	60
54	-125,3	-487	32
55	-341,6	-541	-107
56	-795	-872	-523
57	-367,8	-854	112
58	-565,1	-829	-260
59	-297,6	-677	136
60	-381,6	-699	4
61	-54,8	-296	24
62	-679	-780	-519
63	-150,4	-438	27
64	-593,6	-875	-57
65	-147,15	-646	130
66	-471,6	-868	43

Nr.=laufende Patientenummer

Tabelle 31: Deskriptive Statistik der Rohdaten in HU

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
OL re. zentral	-857	88	-424,80	278,81
OL re. peripher	-872	683	-364,78	324,70
ML re. zentral	-868	70	-455,00	266,75
ML re. peripher	-878	63	-530,12	258,69
UL re. zentral	-847	414	-273,24	314,42
UL re. peripher	-834	139	-168,36	244,26
OL li. zentral	-864	89	-406,59	321,86
OL li. peripher	-875	350	-379,05	318,98
UL li. zentral	-835	130	-259,62	282,30
UL li. peripher	-819	136	-176,39	251,18

OL=Oberlappen; ML=Mittellappen; UL=Unterlappen; re.=rechts; li.=links

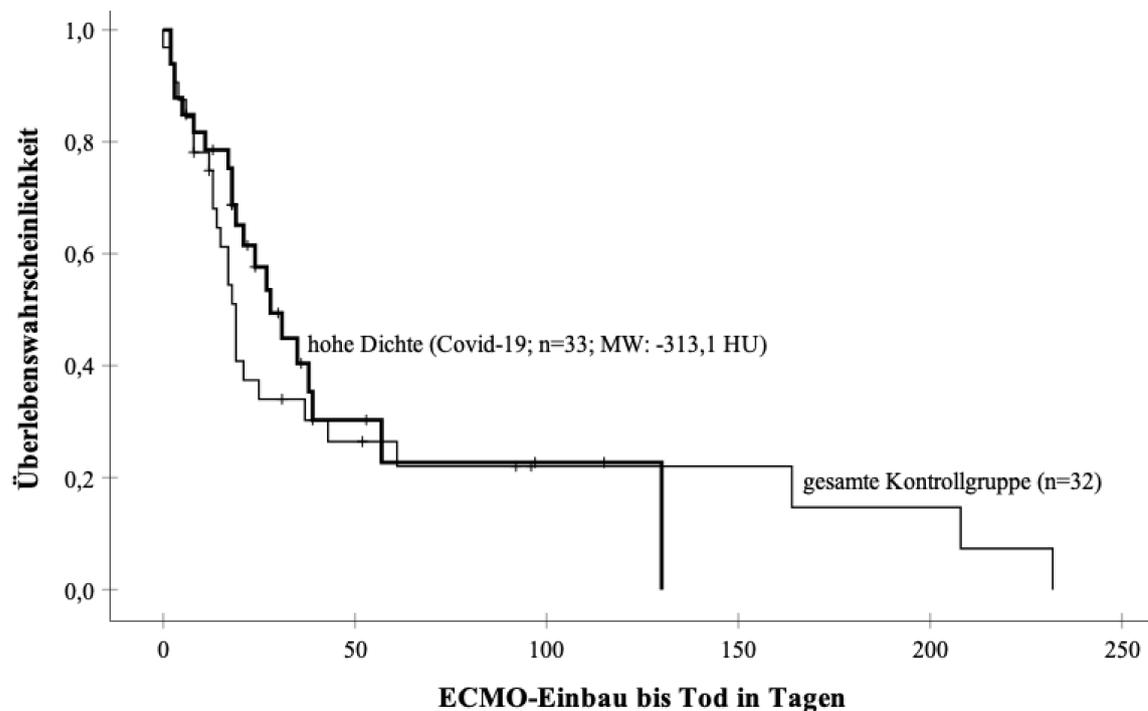


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve über den Zeitraum ECMO-Einbau bis zum Tod, unterteilt in die Gruppen „hohe Dichte“ der Covid-19-Patienten und der gesamten Kontrollgruppe

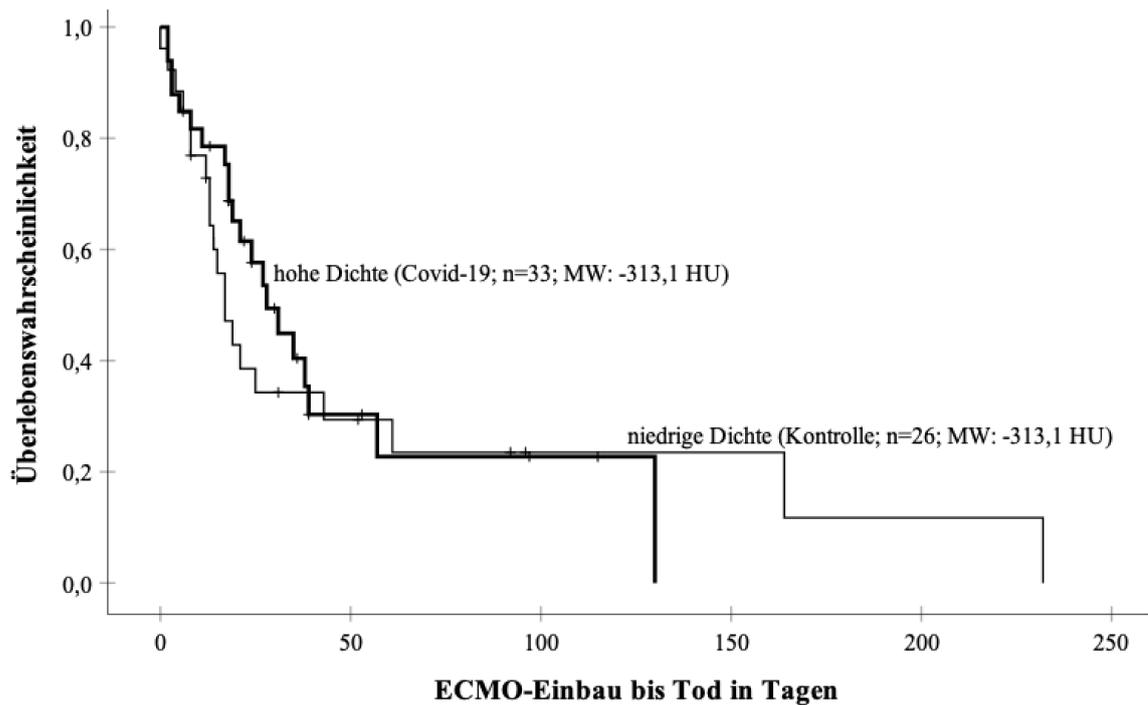


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve über den Zeitraum ECMO-Einbau bis zum Tod, unterteilt in die Gruppen „hohe Dichte“ der Covid-19-Patienten und „niedrige Dichte“ der Kontrollgruppe

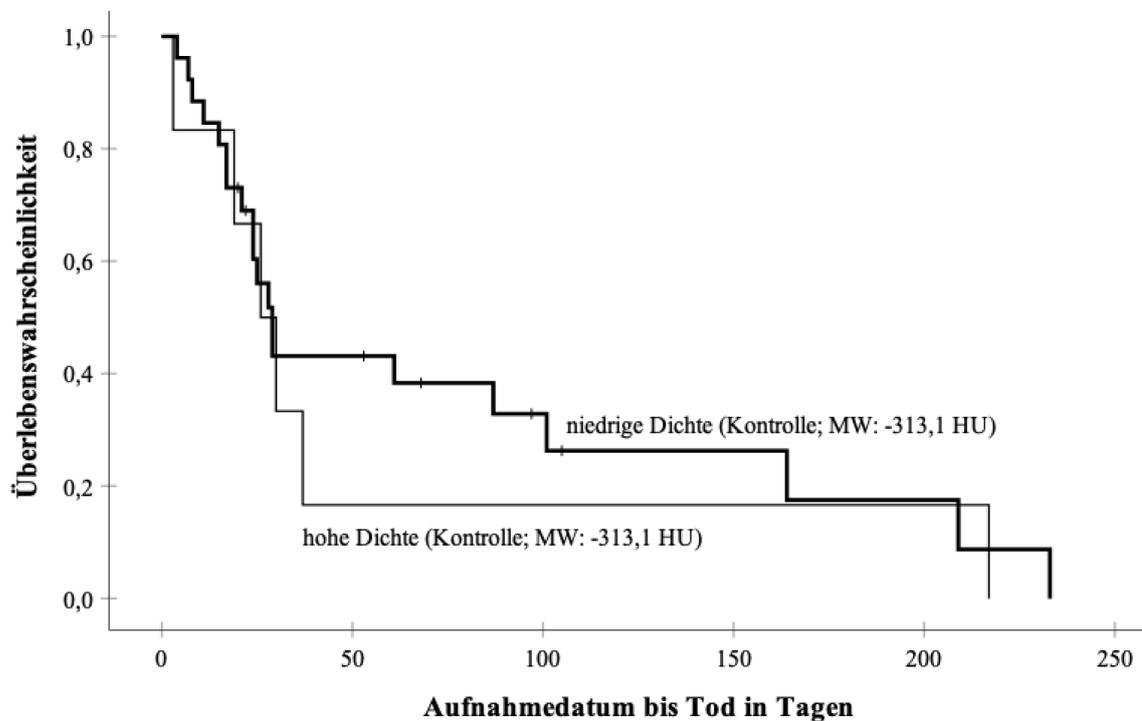


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve der Kontrollgruppe, aufgeteilt in die Patienten mit einer mittleren Dichtewert oberhalb ($n=6$) oder unterhalb ($n=26$) des Dichtemittelwertes der Covid-19-Patienten, Zeitraum vom Aufnahmedatum bis Tod in Tagen

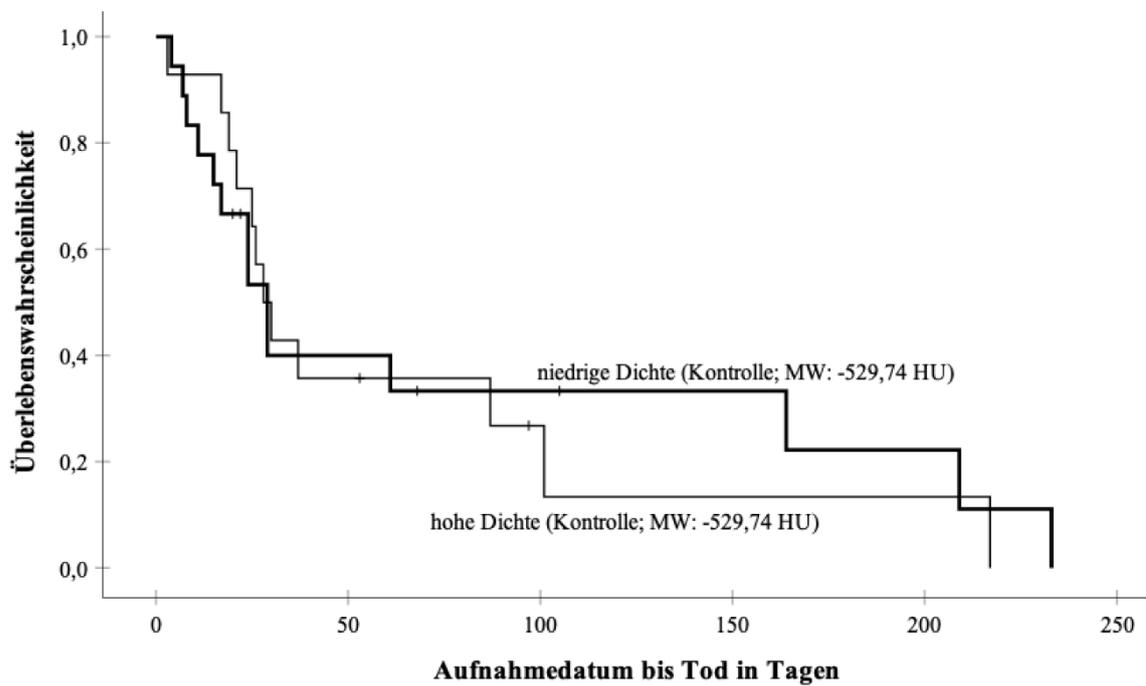


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve der Kontrollgruppe, aufgeteilt in die Patienten mit einer mittleren Dichtewert oberhalb (hohe Dichte; $n=14$) oder unterhalb (niedrige Dichte; $n=18$) des Dichtemittelwertes der gesamten Kontrollgruppe, Zeitraum vom Aufnahmedatum bis Tod in Tagen. Zensuren wurden als senkrechte Striche dargestellt.

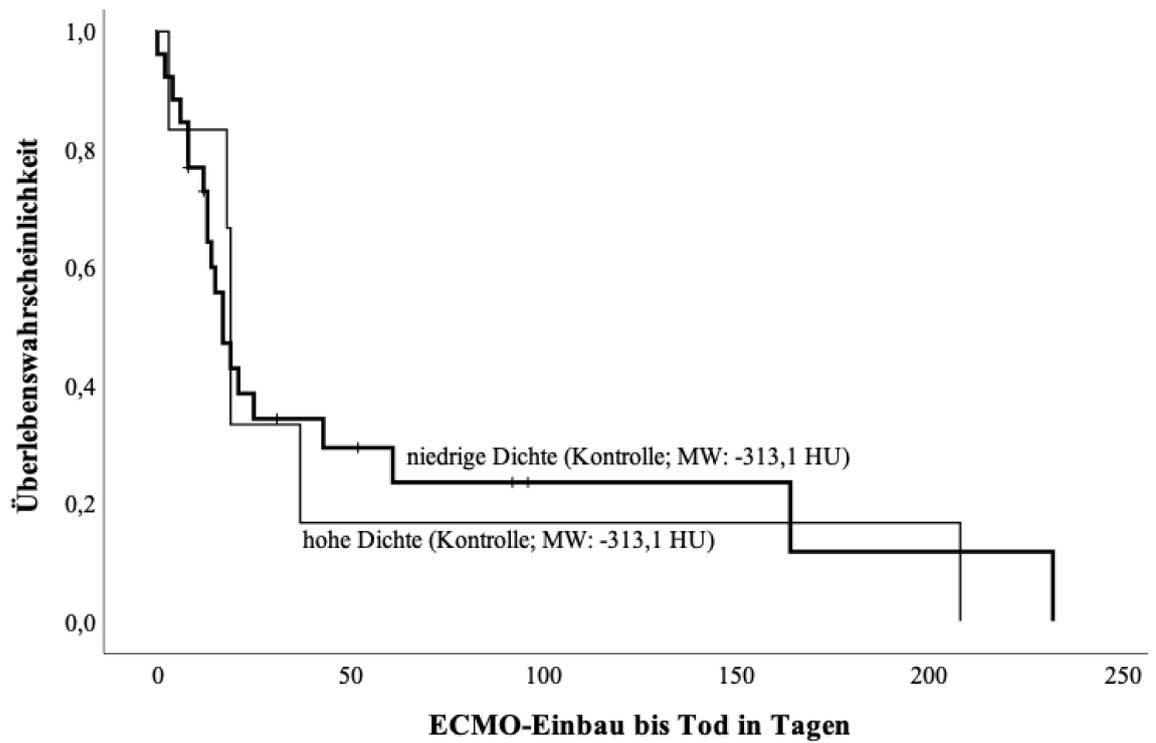


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve der Kontrollgruppe, aufgeteilt in die Patienten mit einer mittleren Dichtewert oberhalb ($n=6$) oder unterhalb ($n=26$) des Dichtemittelwertes der Covid-19-Patienten, Zeitraum vom ECMO-Einbau bis Tod in Tagen

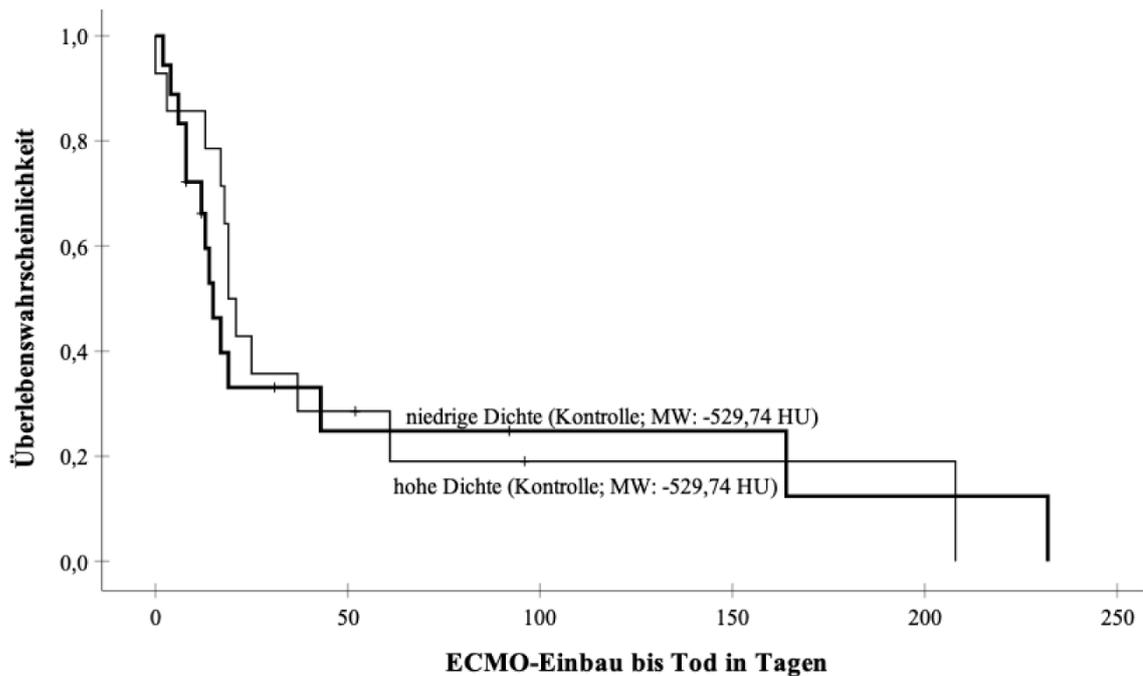


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Kontrollgruppe, aufgeteilt in die Patienten mit einer mittleren Dichtewert oberhalb ($n=14$) oder unterhalb ($n=18$) des Dichtemittelwertes der gesamten Kontrollgruppe, Zeitraum vom ECMO-Einbau bis Tod in Tagen

Patientendaten

Anfragendes Krankenhaus: _____ Arzt: _____ Tel: _____

Patient Name/Vorname: _____ m w d
 Geb.-Dat.: _____ Alter: _____ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Nächste/r Angehörige: _____ Tel.: _____

Patientenverfügung: nein ja

Vorsorgevollmacht: nein ja, für _____ (Bevollmächtigte(r))

COVID Anamnese

COVID19 Verdacht Test positiv , wenn ja: PCR: Kopien/ml _____ Antigen-Schnelltest pos

Symptome nein ja, seit _____

Klinikaufnahme _____ (Datum/ Uhrzeit) Intensivaufnahme _____
 (Datum/Uhrzeit)

Aktuelle klinische Daten

Beatmung O₂-Maske Optiflow NIV ITN am ____/____Tage Bauchlage
 durchgeführt
 Beatmungsparameter PEEP ____ Pinsp ____ FiO₂ ____ AF ____ VT ____
 Compliancemesung in den letzten Tagen ? J / N / unklar
 aktuelle BGA(art.) pO₂ ____ pCO₂ ____ pH ____ BE ____ Horovitz

 Katecholamine/Dosis nein Noradrenalin ____ Adrenalin ____ Dobutamin

 Röntgen-Tx: Befund: CT-Thorax Befund: Pneumothorax:

 Echokardiographie: LV Funktion Relevante Vitien
 AKI nein ja Grad: ____ RRT
 Covid-spezifische Medikamente : Name: seit:
 Antikoagulation nein ja: ____ prophylaktisch therapeutisch
 Z.n. Reanimation nein ja: _____ (Datum, Dauer)
 Lungenembolie nein ja
 Apoplex/ICB nein ja
 Malignom nein ja wenn ja: Tumorart und Status: _____
 Drogen nein ja wenn ja: Stoff und Status: _____
 Leukozyten: _____ PCT: _____ CRP: _____ Ferritin: _____ Interleukin-6:

 Laktat:
 Multiresistenter Erreger: _____

Organversagen Lunge Herz/Kreislauf Niere ZNS
 Leber

Gerinnung Sonstige: _____ SOFA-Score: _____

Ausschlusskriterien für ECMO Behandlung

Relative Kontraindikationen:

- Alter > 65 Jahre (absolut > 70 Jahre) ja nein
- Adipositas per magna (BMI > 40) ja nein
- Hochdosierte und länger andauernde Vasopressortherapie ja nein
- aktive Immunsuppression, CAVE: Checkpointinhibitoren in der Vorgeschichte ja nein

Absolute Kontraindikationen

- Patientenverfügung mit entsprechenden Festlegungen ja nein

- Clinical Frailty Score ≥ 3 ja nein
- Invasive Beatmung > 7 Tage ja nein
- Etabliertes Mehrorganversagen ja nein
- Maligne Grunderkrankung mit schlechter Prognose, ja nein
- Schwere vorbestehende Hirnschädigung ja nein
- Intrakranielle Blutung, andere unkontrollierte Blutung ja nein
- Kontraindikation für Antikoagulation ja nein
- Kontraindikation für Transfusion ja nein
- Signifikante Co-Morbiditäten:
 - vorbestehende schwere Lungenerkrankung (COPD III oder IV, vorbestehende Sauerstoffpflicht, Heimbeatmung, hochgradige pulmonalarterielle Hypertonie) ja nein
 - Höhergradige Herzinsuffizienz ja nein
 - Fortgeschrittene Leberzirrhose (Child B oder C) ja nein

Abbildung 37: Checkliste COVID ECMO; Quelle: COVID-ARDS Zentrum des UKD

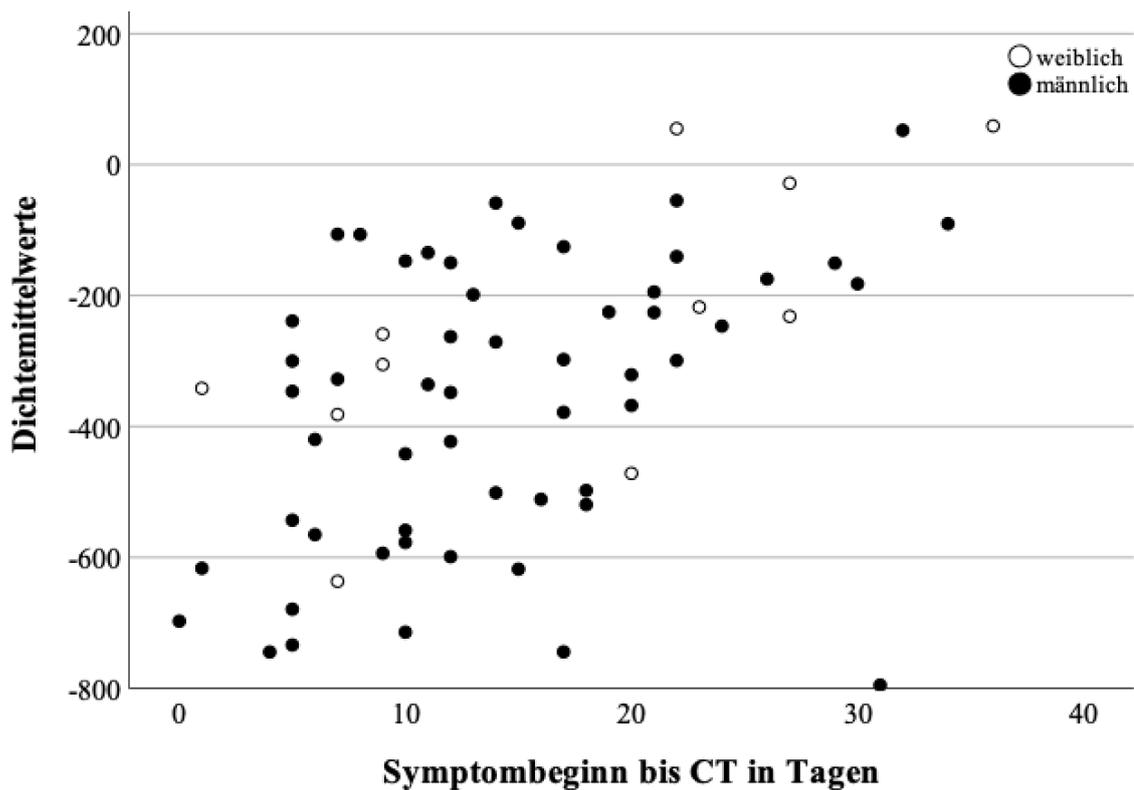


Abbildung 38: Zusammenhang von der Dauer vom Symptombeginn bis zur CT und den Mittelwerten der Dichte mit der Unterteilung in die Gruppen weiblich und männlich

Tabelle 32: Symptombdauer bis CT in Kategorien + Mittelwerte

Symptombdauer bis CT (n=66)								
	0 Tage	1 Tag	2 Tage	3 Tage	0-3 Tage	4-6 Tage	7-10 Tage	>10 Tage
Häufigkeit	1	2	0	0	3	9	13	41
Prozent (%)	1,5	3	0	0	4,5	13,9	19,7	62,1
Mittelwerte	-697,3	-479,1	0	0	-551,8	-453,14	-396,5	-275,9
Primäre Aufnahme im UKD (n=16)								
Dichtemittelwert gesamt: -422,2 HU								
Häufigkeit	1	1	0	0	2	0	7	7
Prozent (%)	6,3	6,3	0	0	12,5	0	43,8	43,8
Mittelwerte	-697,3	-616,5	0	0	-488,1	0	-454,97	-339,01
Männlich (n=55)								
Dichtemittelwert gesamt: -362,4 HU								
Häufigkeit	1	1	0	0	2	9	9	35
Prozent (%)	1,8	1,8	0	0	3,6	16,4	16,4	63,6
Mittelwerte	-697,3	-616,5	0	0	-656,9	-522,69	-396,95	-299,3
Weiblich (n=11)								
Dichtemittelwert gesamt: -250,8 HU								
Häufigkeit	0	1	0	0	1	0	4	6
Prozent (%)	0	9,1	0	0	9	0	36,4	54,5
Mittelwerte	0	-341,6	0	0	-341,6	0	-395,55	-139,13
Entlassungen gesamt (n=17)								
Dichtemittelwert gesamt: -262,9 HU								
Häufigkeit	0	1	0	0	1	2	4	10
Prozent (%)	0	5,9	0	0	5,9	11,8	23,5	58,8
Mittelwerte	0	-341,6	0	0	-341,6	-387,75	-263,075	-215,733

Entlassungen weiblich (n=7)**Dichtemittelwert gesamt: -231,2 HU**

Häufigkeit	0	1	0	0	1	0	3	3
Prozent (%)	0	14,3	0	0	14,3	0	42,9	42,9
Mittelwerte	0	-341,6	0	0	-341,6	0	-315,23	-68,3

Entlassungen männlich (n=10)**Dichtemittelwert gesamt: -297,7 HU**

Häufigkeit	0	0	0	0	0	2	1	7
Prozent (%)	0	0	0	0	0	20	10	70
Mittelwerte	0	0	0	0	0	-387,75	-106,6	-278,92

Tod gesamt (n=49)**Dichtemittelwert gesamt: -371,9 HU**

Häufigkeit	1	1	0	0	2	7	9	31
Prozent (%)	2	2	0	0	4	14,3	18,4	63,3
Mittelwerte	-697,3	-616,5	0	0	-656,9	-521,74	-455,82	-295,26

Tod weiblich (n=4)**Dichtemittelwert gesamt: -316,6 HU**

Häufigkeit	0	0	0	0	0	0	1	3
Prozent (%)	0	0	0	0	0	0	25	75
Mittelwerte	0	0	0	0	0	0	-636,5	-209,97

Tod männlich (n=45)**Dichtemittelwert gesamt: -376,8 HU**

Häufigkeit	1	1	0	0	2	7	8	28
Prozent (%)	2,2	2,2	0	0	4,4	15,6	17,8	62,2
Mittelwerte	-697,3	-616,5	0	0	-656,9	-521,74	-433,24	-304,395

Mittelwerte in HU angegeben

Danksagung

Abschließend bedanke ich mich an dieser Stelle bei den Menschen, die mich auf dem Weg meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Ein großes Dankeschön richte ich an meine Betreuer, Herrn Professor Dr. med. Bernhard Korbmacher, Herrn PD Dr. med. Julian Kirchner und Herrn PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu für ihre stets enge und intensive Betreuung, die mir zudem auch viel Spaß im gemeinsamen Umgang miteinander bereitet hat.

Herzlichen Dank für kritisches Korrekturlesen und hilfreiche Diskussionen an Frau Dr. med. Marianne Tigges-Perez, Frau Katrin Domröse, Frau dr. med. Dorothee Osterbrink, Frau Julia Camilleri, Frau Melina Kohlgraf, Herrn Lucas Brinker, Herrn Aljoscha Speth und vor allem Herrn Dr. rer. nat. Daniel Schlieper. Eine solche Gedankenvielfalt ist einfach unersetzbar.

Für die Unterstützung bei der Erfassung meiner Daten und Messungen möchte ich zudem Frau Helena Peters, Herrn PD Dr. med. Julian Kirchner und Herrn PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu nochmals meinen Dank aussprechen.

Außerdem möchte ich die Firma Spectrum Medical International, im speziellen Frau Michaela Buchmann, für das zur Verfügung stellen des Bildmaterials danken.

Nur durch die unterstützende Art und Weise meiner Eltern und Geschwister habe ich die Möglichkeit für dieses Studium erhalten, bin dabeigeblichen und habe es am Ende mit einem für mich lange nicht erwarteten Ziel, dieser Dissertation, erfolgreich abgeschlossen.

Danke Ihnen/Euch allen für diese großartige Hilfe und Unterstützung in allen Bereichen.