

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Faktoren mit Einfluss auf das Überleben von Patienten mit schwerem COVID-Verlauf

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Maximilian Weustenfeld
aus Landau in der Pfalz

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

19. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
TABELLENVERZEICHNIS	III
ZUSAMMENFASSUNG	1
EINLEITUNG	2
METHODEN	6
ERSTELLUNG DER PATIENTENKOHORTE	6
DATENEXTRAKTION UND -ANALYSE	7
ERGEBNISTEIL	10
BASISDATEN UND KLINISCHE DATEN	10
BILDGEBUNG	13
LABORDATEN	18
DISKUSSION	19
LITERATURVERZEICHNIS	33
ANHANG	40

Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

AKI – Acute Kidney Injury

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CO-RADS - COVID-19 Reporting and Data System

COVID-19 – Corona Virus Disease 2019

CRP – C-reaktives Protein

CT - Computertomographie

DAD – Diffuse Alveolar Damage

DRG – Deutsche Röntgengesellschaft

ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung

GGO – Ground Glass Opacities

HU – Hounsfield Units

IDSA - Infectious Diseases Society of America

i.d.R. – In der Regel

KHK – Koronare Herzkrankheit

KI – Künstliche Intelligenz

LDH – Lactatdehydrogenase

NIH – National Institutes of Health

NIV – Non-invasive ventilation

OR – Odds Ratio

PCT - Procalcitonin

PSI – Pneumonia Severity Index

RSNA – Radiological Society of North America

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2

Stdabw. - Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1. Großer Hämatothorax rechts, Weichteil und Lungenfenster. (S. 13)
- Abbildung 2. Beispielfälle mit globaler Herzvergrößerung. (S. 14)
- Abbildung 3. Beispielfall mit segmentaler Lungenarterienembolie. (S. 15)
- Abbildung 4. Beispiele für als moderat klassifizierten Lungenbefall. (S. 15)
- Abbildung 5. Beispiele für als ausgeprägt klassifizierten Lungenbefall. (S. 16)
- Abbildung 6. Beispiele für Fälle mit sehr ausgeprägtem Lungenbefall (S. 16)
- Abbildung 7. Beispiel für Quantifizierung von Milchglasinfiltraten mittels contextflow-Software. (S.17)
- Abbildung 8. Beispielfall. Ausgeprägter Befund mit Nebeneinander von GGO, Konsolidierungen und Fibrosierungen, passend zu Veränderungen bei COVID-assoziiertem ARDS mit bereits eingesetztem fibrotischem Umbau. (S. 21)
- Abbildung 9. Fall mit sehr ausgeprägtem Lungenbefall ohne Notwendigkeit mechanischer Beatmung. (S. 23)
- Abbildung 10. Verlaufsbildgebung oben in akuter Phase, unten nach 3 Wochen mit eingesetzter Fibrosierung. (S. 28)

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1. Geschlechterverhältnis. (S. 10)
- Tabelle 2. Altersverteilung. (S. 10)
- Tabelle 3. Vorerkrankungen. (S. 11)
- Tabelle 4. Klinische Eskalationen/Komplikationen. (S. 11)
- Tabelle 5. Labordaten. (S. 18)
- Die Tabellen 1 bis 20 des Anhangs folgen einer separaten Nummerierung

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine Kohorte von Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen näher charakterisiert, sowie auf überlebensrelevante Faktoren hin untersucht.

Eingeschlossen wurden Patienten mit positivem Testnachweis, sowie Intensivpflichtigkeit aufgrund COVID-assoziiertes Symptome.

Erhoben und untersucht wurden klinische Patientendaten, Daten aus dem Bereich der Bildgebung, sowie Laborparameter. Ein Schwerpunkt liegt auf der Bildgebung, wobei hier additiv auch neuartige Methoden aus dem Bereich der quantitativen Bildauswertung mittels künstlicher Intelligenz zur Anwendung kamen.

Die Patientenkohorte wurde nach Überleben/Nicht-Überleben gruppiert und die beiden Gruppen jeweils einander gegenübergestellt.

Statistisch signifikant waren folgende Faktoren mit einem schlechteren Patienten-Outcome assoziiert:

Klinik:

- Erforderlichkeit invasiver Beatmung
- Erforderlichkeit einer ECMO-Therapie
- Entwicklung von Nierenversagen

Bildgebung:

- Höheres Ausmaß an pathologischen Lungenveränderungen im Thorax-CT

Labor:

- Höhere Laborwerte für LDH
- Niedrigere Laborwerte für Thrombozyten

Im Bildgebungs-Teil wurden diagnostische Schwierigkeiten, welche im Zusammenhang mit der Komplexität und Dynamik der Erkrankung entstehen analysiert. Außerdem wurden Möglichkeiten und Probleme bei der Anwendung heutiger, auf Methoden der künstlichen Intelligenz beruhender Softwareanwendungen aufgezeigt.

Einleitung

COVID-19 ist eine Erkrankung mit sehr heterogener Symptomausprägung zwischen den erkrankten Individuen, wobei das Spektrum von gänzlicher Symptomfreiheit bis hin zur überlebenskritischen Erkrankung reicht. Insbesondere die schweren Erkrankungsfälle stellen Gesundheitssystem und Forschung vor große Herausforderungen (1).

Bedingt durch die Komplexität der Erkrankung, sowie deren möglicher Befall verschiedener Organsysteme ist die Definition, ab wann eine COVID-Erkrankung als schwer zu graduieren ist, teils schwierig und es existieren verschiedene Definitionen, welche auch im Verlauf der Pandemie immer wieder angepasst wurden und werden. Nach einer sehr einfachen Definition der IDSA (Infectious Diseases Society of America) liegt eine schwere Erkrankung vor, wenn die Sauerstoffsättigung im Blut unter normalen Raumluft-Bedingungen $\leq 94\%$ beträgt (2,3).

Die heutige (2022) wissenschaftliche Datenfülle rund um das Thema COVID ist bereits enorm groß und entstammt verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen. Einige für diese Arbeit im engeren oder weiteren Sinne relevante Aspekte werden im Folgenden umrissen.

Es wurden bereits zahlreiche Risikofaktoren, sowohl für die Entwicklung einer schweren Krankheitsausprägung, als auch für ein schlechtes klinisches Outcome bei schwerer Erkrankung detektiert. Diese umfassen epidemiologisch erhobene Patientencharakteristika, Ergebnisse klinischer Funktionstests oder Notwendigkeit bestimmter therapeutischer Eskalationen, radiologische Befundkonstellationen, Basis-Laborparameter, wie auch detailliertere immunologische und genetische Analysen.

Im Einzelnen sind hierbei (u.a.) zu nennen:

- Patientencharakteristika wie hohes Patientenalter, männliches Geschlecht, oder Herkunft (Schwarze, Hispanics und Asiaten) (1,4–8).
- Bestimmte Vorerkrankungen, wie Bluthochdruck, Diabetes, Koronare Herzkrankheit, COPD, Niereninsuffizienz, Krebs und chronische Lebererkrankungen (1,9–15).
- Das prozentuale Ausmaß der Lungenveränderungen im Thorax-CT als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Patienten-Outcome (16).
- Bestimmte Konstellationen von klinischen Basis-Laborparametern (u.a. Erhöhung von LDH, D-Dimer und PCT, Lymphopenie, Thrombopenie) (17,18).

- Immunologische Faktoren mit bestimmten Immunzell-/Plasmaprotein-Konstellationen (19,20)
- Genetische Faktoren, u.a. die Ausprägung der Blutgruppe A (1,21).

In der CT-Bildgebung zeigt COVID teilweise eine Überlappung mit anderen Erkrankungen, insbesondere anderen viralen/atypischen Pneumonien, allerdings gibt es auch eigene Charakteristika, welche bei anderen Erkrankungen zumindest mit geringerer Häufigkeit in Erscheinung treten. Das typischste Merkmal sind multifokale Milchglasareale (sogenannte „ground glass opacities“) nahe der viszeralen Pleura mit bilateralem Verteilungsmuster. Weiterhin typisch sind Konsolidierungen, Verdickung von Interlobulärsepten (zumeist in Verbindung mit Milchglasinfiltraten als sogenanntes „crazy-paving-Muster“) und verdickte Gefäßstrukturen. Daneben können aber auch viele weitere Veränderungen bei COVID auftreten, wenn auch diese weniger typisch für die Erkrankung sind. Zur Graduierung des COVID-Verdachts anhand des bildgebenden Befundes wurde u.a. die CO-RADS-Klassifikation geschaffen, welche anhand qualitativer Merkmale der CT-Untersuchungen (bzw. zusätzlichem PCR-Virus-Nachweis im Falle von CO-RADS 6) eine Einteilung in die Kategorien 0 bis 6 vornimmt (22).

Histopathologische Untersuchungen der Lungen verstorbener COVID-Patienten weisen neben epithelialen auch vaskuläre und fibrotische Veränderungen auf (23). Die Mehrheit der Patienten, die klinisch die Voraussetzungen eines ARDS erfüllen, weisen histopathologisch die Merkmale einer diffusen alveolären Schädigung („DAD“) auf. Ein DAD-Muster kann jedoch auch im Rahmen atypischer Pneumonien, ohne ARDS vorkommen.

Die pathognomische histologische Läsion repräsentieren hierbei die sogenannten „hyalinen Membranen“, welche durch alveoläre und endotheliale Schädigung mit Übertritt von Plasma in den Alveolarraum entstehen und durch Auskleidung der alveolären Oberfläche den Gasaustausch behindern. Der Prozess läuft in verschiedenen Phasen ab, beginnend mit einer akuten/exsudativen Phase, übergehend in eine organisierende/ fibroproliferative Phase und schließlich entweder in Stabilisierung und Resolution, oder aber Progress des fibrotischen Umbaus mit irreversiblen Veränderungen des Lungenparenchyms und folglich bleibenden funktionellen Einschränkungen einhergehend, endend (24).

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen der schweren/letalen COVID-Erkrankung sind nicht abschließend geklärt, jedoch deuten manche Studien darauf hin, dass inflammatorisch (Endothelitis) induzierte Thrombosen, sowie Neoangiogenese der Mikrovaskulatur, insbesondere pulmonal, einen entscheidenden Beitrag zur Mortalität leisten (25,26). Diese These untermauernd, haben sich die entzündungshemmenden Corticosteroide als wirksam erwiesen, die Mortalität schwerer COVID-Verläufe zu reduzieren und wurden somit in medizinische Behandlungsrichtlinien aufgenommen (27,28). Weiterhin wurde eine Assoziation von erhöhter COVID-Mortalität und dem Vorliegen einer Myocarditis gefunden (29). Die, zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit (2022) aktuellen Therapierichtlinien der NIH (NIH COVID-19 Treatment Guidelines) sehen (für erwachsene Patienten) zunächst eine Differenzierung zwischen nicht hospitalisierten und hospitalisierten Patienten vor. Letztere Gruppe, welche für die hier thematisierten schweren COVID-Verläufe von Relevanz ist, wird in den Guidelines in folgende Untergruppen aufgeteilt:

- Aufgrund anderer Ursachen/Erkrankungen hospitalisierte Patienten (neben COVID-19)
- Patienten ohne Sauerstoff-Bedarf
- Erforderlichkeit konventioneller Sauerstoff-Therapie
- Erforderlichkeit von High-Flow-Sauerstoff-Therapie oder NIV
- Erforderlichkeit von mechanischer Ventilation oder ECMO

Entsprechend der jeweiligen Untergruppe erfolgt dann, in einem Stufen-Schema die Zuordnung zu möglichen Therapiemaßnahmen, wobei letztere in zwei Säulen eingeteilt werden können, nämlich einerseits antivirale und immunmodulatorische Therapien, andererseits gerinnungshemmende Therapien.

Im Bereich der antiviralen/immunmodulatorischen Therapien werden in den Guidelines die Substanzen Remdesivir, Dexamethason, Baricitinib, Tocilizumab, Tofacitinib und Sarulimab, im Bereich der antikoagulativen Therapien Heparin (in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung) aufgeführt.

Für den klinisch tätigen Arzt können zur orientierenden Einschätzung der Krankheitsschwere seiner Patienten prognostische Überlegungen dienlich sein. Dazu werden oftmals sogenannte klinische Scores verwendet. In Bezug auf COVID-19 gibt es bereits eine ganze Reihe solcher Risiko-Scores, die klinisch Anwendung finden (30).

Diese können einerseits konzeptuell sehr einfach konstruiert sein, wie beispielsweise der 4C-Mortalitäts-Score, der PSI, oder der CURB-65 (31–33). In solche Scores fließen zumeist einfach zu erhebende Basisparameter ein, was sie klinisch leicht anwendbar macht. Weiterreichende Informationen, wie z.B. auch quantitative radiologische Daten werden zumeist nicht verwendet. Andererseits gibt es auch kompliziertere, weitergehende Scores, die beispielsweise verschieden ausgestaltete Datensätze mittels künstlicher Intelligenz analysieren und daraus Vorhersagen ableiten (34–36). Hier kann es im Detail kompliziert werden und die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit könnte klinisch aufwendig und schwierig sein.

Mit wachsendem Verständnis pathophysiologischer Mechanismen der schweren COVID-Erkrankung sollten Risiko-Scores weiterentwickelt und neu validiert werden, um mit vertretbarem klinischem Aufwand immer belastbarere Vorhersagen treffen zu können (37).

Diese Arbeit umfasst die Erstellung einer Kohorte von Patienten mit schweren COVID-Verläufen unter Erfassung von Daten aus verschiedenen Bereichen (klinische Daten, Bildgebung, sowie Labordaten), sowohl zur näheren Charakterisierung des Patientenkollektivs, also auch zur Erkennung von Faktoren mit prognostischer Bedeutung für das Überleben der Patienten. Hierbei sollen einerseits bereits bekannte Erkenntnisse bestätigt oder widerlegt werden, aber auch potenziell neue Erkenntnisse gewonnen werden. Der Fokus liegt auf dem, im Hinblick auf die Datenerhebung, multidisziplinären Ansatz. Die Bildgebung stellt einen Schwerpunkt dar und es werden additiv zur konventionellen Bildauswertung neuartige Methoden zur Erkennung und Quantifizierung von Pathologien mittels künstlicher Intelligenz eingesetzt.

Methoden

Erstellung der Patientenkohorte

Da die Arbeit eine multidisziplinäre Daten-Analyse, unter besonderer Gewichtung der Bildgebung anstrebt wurden nur Patienten mit zeitlich relevantem Thorax-CT eingeschlossen.

Die CT-Befunde aller Patienten der drei Intensivstationen der Universitätsmedizin Mainz (Anästhesiologie, Kardiologie, Gastroenterologie/Nephrologie) wurden zunächst inhaltlich auf Schlagworte wie „COVID“, oder „Corona“ untersucht (ein Patient wurde von einer externen Intensivstation auf eine Normalstation der Universitätsmedizin Mainz verlegt). Das Einverständnis zur Verwendung der Daten der entsprechenden Kliniken wurde zuvor eingeholt.

Die resultierende Patienten-Vorauswahl wurde anschließend auf Vorliegen eines positiven Corona-Test-Ergebnisses (SARS-CoV-2) untersucht. Sowohl interne, als auch externe Virus-Nachweise wurden akzeptiert. In wenigen Einzelfällen lag der extern durchgeführte und gemäß Anamnese positive Test nicht als digitales Dokument bzw. in Papierform vor, jedoch war hier aufgrund der charakteristischen Symptome und Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer COVID-Infektion auszugehen.

Eingeschlossen wurden anschließend nur Patienten, die spezifisch aufgrund von COVID-assoziiertem Organversagen (in aller Regel Lungenversagen) auf eine Intensivstation verlegt wurden. Somit konnten Patienten ausgeschlossen werden, die entweder aufgrund anderer schwerer Erkrankungen oder beispielsweise im Rahmen der postoperativen Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen wurden und bei Aufnahme inzidentell positiv auf das Corona-Virus getestet wurden, bei jedoch keiner oder nur milder Virus-assoziiertes Symptomatik.

Der Ausschluss der letztgenannten Patientengruppe soll sicherstellen, dass die Kohorte ausschließlich aus Patienten mit schweren COVID-Verläufen besteht.

Schließlich sind viele klinische Komplikationen und Laborveränderungen der schweren COVID-Erkrankung relativ unspezifisch und kommen auch im Rahmen anderer schwerer Erkrankungen vor, sodass der Ausschluss dieser Patienten auch der Vorbeugung von Verzerrungseffekten (Bias) dient.

Im Folgenden wurde einer Liste der Patienten erstellt. Das Zeitintervall der Behandlung der eingeschlossenen Patienten erstreckt sich von 03/2020 bis 01/2022,

die letzten Virusnachweise erfolgten bis zum Herbst 2021, sodass von einem Varianten-Spektrum bis zur Delta-Variante auszugehen ist.

Datenextraktion und -analyse

Die Daten der Patienten wurden tabellarisch aufbereitet (siehe Anhang).

Zunächst wurden Basisdaten und klinische Daten aus den Arztbriefen und sonstigen vorliegenden Dokumenten entnommen.

Im Einzelnen wurden hierbei erfasst:

- Geburtsdatum und Alter bei Behandlung
- Geschlecht
- Vorerkrankungen (kardial, pulmonal und andere relevante Vorerkrankungen)
- Zeitpunkt des ersten positiven SARS-CoV-2-Tests
- Virusvariante (zumeist nur konklusiv anhand des Behandlungszeitpunktes)
- Notwendigkeit der invasiven Beatmung
- Klinische Komplikationen (z.B. ARDS, Nierenversagen, Sepsis)
- Notwendigkeit einer ECMO
- Impfstatus
- COVID-spezifische Medikation / Antibiotika bei V.a. Superinfektion

Im Bereich Bildgebung wurden erfasst:

- Anzahl der CT-Untersuchungen des Thorax, jeweils ab dem ersten positiven Virusnachweis
- Quantifizierung der potentiell COVID-assoziierten pathologischen Lungenveränderungen (sowohl anhand des visuellen Bildeindrucks als auch durch eine KI-Software) in den Thorax-CTs
- Vorliegen konventioneller Röntgenverlaufsuntersuchungen des Thorax
- Bei serieller Bildinformation gegebenenfalls Beurteilung einer Rückbildung der pathologischen Veränderungen
- Herzgröße (normal, grenzwertig, eindeutig pathologisch vergrößert), Einordnung anhand des visuellen Bildeindrucks
- Sofern anhand des CT-Protokolls zu beurteilen, bildmorphologischer Nachweis einer Lungenarterienembolie

Im Falle mehrerer vorliegender CT-Untersuchungen wurde jeweils die Untersuchung, mit dem größten Ausmaß der pathologischen Lungenveränderungen zur Auswertung herangezogen.

Die Quantifizierung der potenziell COVID-assoziierten Lungenveränderungen (wie Milchglasinfiltrate, Konsolidierungen und retikuläre Veränderungen), erfolgte einerseits anhand des visuellen Bildeindrucks durch den radiologisch geschulten Betrachter. Hierbei erfolgte anhand der Gesamtheit der zu beobachtenden Veränderungen eine Zuordnung zu einer der Kategorien 1 (moderat), 2 (ausgeprägt) und 3 (sehr ausgeprägt) mit den Zwischenstufen 1,5 und 2,5 für Grenzfälle. Die Klassifizierung beginnt bei moderaten Ausprägungen, da ein eindeutig milder oder blander Lungenbefall in der Kohorte nicht existierte.

Additiv wurden die CT-Untersuchungen quantitativ mittels einer KI-Software ausgewertet (contextflow SEARCH lung CT, version 1.2). Diese erkennt verschiedene pathologische Muster wie beispielsweise Milchglasinfiltrate („ground glass opacity“) oder retikuläre Veränderungen („reticular pattern“) und weist diesen jeweils einen prozentualen Anteil am Gesamt-Lungengewebe zu. In der zum Zeitpunkt der Auswertung genutzten Version können noch nicht alle durch die Software qualitativ erkennbaren Muster einzeln quantifiziert werden. Die nicht separat quantifizierbaren Muster werden dann unter dem Wert „other“ kumulativ quantifiziert. Die Mustererkennung basiert auf einer „Deep-Learning“-Technologie. Die für COVID relevanten pathologischen Muster wurden schließlich zu einem Gesamt-Wert addiert, welcher dem prozentualen Anteil der COVID-assoziierten pathologischen Veränderungen am Gesamt-Lungengewebe entsprechen soll. Hierzu wurden die Werte der Muster „ground glass opacity“, „reticular pattern“, „honeycombing“ und „other“ addiert.

Die laborchemischen Daten betreffend, wurden folgende Werte erhoben:

- CRP
- Leukozyten
- LDH
- D-Dimer
- Ferritin
- Thrombozyten
- Lymphozyten

Hierbei konnten nur die Laborwerte, die während des Behandlungszeitraums an der Universitätsmedizin Mainz bestimmt wurden, berücksichtigt werden. Ausgeschlossen sind somit extern bestimmte Labordaten, im Fall von aus anderen Krankenhäusern oder Intensivstationen übernommenen Patienten.

Es wurden bewusst nur häufig bestimmte Laborparameter erfasst, um, im Hinblick auf die spätere Auswertung, einen weitgehend homogenen Datensatz zu erhalten. Für die Werte von CRP, Leukozyten, D-Dimer und Ferritin wurden jeweils die Spitzenwerte, für die Werte von Thrombozyten und Lymphozyten jeweils die niedrigsten Werte während des Behandlungszeitraums erfasst.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden dichotome Variablen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen und jeweils die Odds Ratio (OR) bestimmt.

Metrische/(quasi)-metrische Variablen wurden mittels t-Test verglichen (jeweils entsprechend angepasst für gleiche oder ungleiche Varianzen, sowie Ein- oder Zweiseitigkeit).

Insbesondere im Bereich der zahlreichen erhobenen klinischen Daten wurden für die statistisch-prognostische Auswertung nur die Parameter herangezogen, die auf die Gesamtkohorte gesehen in ausreichender Zahl verfügbar waren.

Für die statistische Auswertung wurden IBM SPSS (Version 28.0.1.1 (14)), sowie Microsoft Excel (Version 16.62) benutzt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Ergebnisteil

Basisdaten und klinische Daten

Tabellen 1 und 2 fassen die Geschlechter- und Altersverteilung der Kohorte zusammen.

Tabelle 1 zeigt zusätzlich die Geschlechts-spezifischen Mortalitätsraten an.

Tabelle 1. Geschlechterverhältnis.

Geschlecht	männlich	weiblich
Anzahl gesamt (%)	48 (75)	16 (25)
Anzahl verstorben (%)	23 (48)	10 (63)

Tabelle 2. Altersverteilung.

Mittelwert	62,6
Median	66,5
Minimum	29
Maximum	89

Die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten beträgt 64.

Mit 75 % (48 Patienten) Anteil an der Gesamtkohorte zeigte sich eine klare männliche Prädominanz.

Bei den geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten waren die Anteile etwas ausgeglichener mit etwas höherem Anteil in der weiblichen Kohorte (63 % gegenüber 48 % Mortalitätsrate der männlichen Patienten).

Insgesamt verstarben 33 Patienten, was knapp 52 % der Gesamtkohorte entspricht.

Mit sowohl mittlerem als auch medianem Alter jenseits der 60 Jahre waren die meisten Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Jüngere Patienten waren eher die Ausnahme; So gab es nur 5 Patienten (knapp 8%) unter 40 Jahren, die jüngste Patientin war 29 Jahre alt.

Tabelle 3 fasst die häufigsten beschriebenen Vorerkrankungen zusammen.

Tabelle 3. Vorerkrankungen.

Vorerkrankung	Anzahl	%
Arterielle Hypertonie	35	55
Diabetes mellitus Typ 2	23	36
Adipositas	21	33
Onkologische/hämatologische Erkrankungen	13	20
COPD/Lungenemphysem	10	16
Koronare Herzkrankheit	9	14
Herzrhythmusstörungen	9	14
Herzklappendefekte	7	11
Asthma	6	9
Nierenerkrankungen	6	9

Arterielle Hypertonie (55%), Diabetes mellitus Typ 2 (36 %), Adipositas (33 %) und onkologische/hämatologische Erkrankungen (20 %) stellen somit die am häufigsten verzeichneten Vorerkrankungen der Kohorte dar. Erfasst wurden grundsätzlich nur die in vorliegenden Arztbriefen aufgelisteten Erkrankungen.

Tabelle 4 zeigt absolute Anzahl und prozentualen Anteil häufiger Therapie-Eskalationen oder klinischer Komplikationen der Patienten-Kohorte auf.

Tabelle 4. Klinische Eskalationen/Komplikationen.

Eskalation/Komplikation	Anzahl	%
Invasive Beatmung	53	83
ECMO	19	30
Nierenversagen	43	67

Insgesamt war bei 53 (83%) der Patienten eine invasive Beatmung erforderlich. In 30 % der Fälle (19 Patienten) war eine ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) erforderlich. Die Mortalitätsrate unter ECMO, als ultimative Eskalation, betrug 74 % (14 der 19 Patienten).

Alle in Tabelle 4 aufgelisteten Eskalationen/Komplikationen waren statistisch signifikant mit erhöhter Mortalität im Vergleich zur Gruppe ohne das jeweilige Merkmal assoziiert (siehe auch Tabelle 1 des Anhangs).

Es ergaben sich folgende Odds-Ratios (OR) (p-Werte aus jeweiligem Chi-Quadrat-Test).

Erforderlichkeit von invasiver Beatmung: OR 6,34 (p=0,015)

Erforderlichkeit von ECMO: OR 5,63 (p=0,004)

Entwicklung von Nierenversagen: OR 4,73 (p=0,008)

Die am häufigsten dokumentierten COVID-assoziierten Medikamente waren Dexamethason (60,9 %), Heparin (52 %), Remdesivir (13 %) und Tocilizumab (13 %).

75 % der Patienten erhielten darüber hinaus Antibiotika, in der überwiegenden Mehrheit bei Verdacht auf, oder laborchemisch nachgewiesene/r bakterielle/r Superinfektion.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies keine COVID-Impfung auf. Erste COVID-Impfdosen waren in Deutschland seit dem 27.12.2020 verfügbar, eine breite Verfügbarkeit für die Gesamtbevölkerung setzte mit einigen Monaten Verzögerung ein. 15 Patienten (23%) wurden vor oben genanntem Datum positiv getestet und konnten somit nicht geimpft sein. Demnach hätten 49 Patienten (77%) potenziell geimpft sein können.

Insgesamt waren nur 5 Patienten der Kohorte (8 %) geimpft. Trotz Impfung betrug die Mortalität in dieser kleinen Subpopulation 40 % (2 Patienten).

Eine Zuordnung der Patienten zu den krankheitsauslösenden Virusvarianten ergab eine Verteilung von 44 % Wild-Typ (28 Patienten), 30 % Alpha-Variante (19 Patienten) und 27 % Delta-Variante (17 Patienten).

Sofern die Bestimmung der Virusvariante nicht durch Sequenzierung erfolgte, wurde, unter vereinfachenden Annahmen, anhand des jeweiligen Behandlungszeitraums (Wellen der Pandemie) auf die Variante rückgeschlossen (38).

Im Hinblick auf die Mortalität zeigten sich in der Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Virusvarianten.

Bildgebung

Die Quantifizierung der COVID-assoziierten Lungenveränderungen in den Thorax-CTs durch menschliche Interpretation ergab einen mittleren Wert von 2,8 in der Gruppe der verstorbenen Patienten gegenüber einem Wert von 2,3 in der Gruppe der Überlebenden ($p = 0,004$).

Diesem generellen Trend entgegen konnten jedoch auch Fälle mit ausgeprägtem Lungenbefall und vergleichsweise milder klinischer Symptomatik beobachtet werden, eingeschlossen zweier Fälle ohne Notwendigkeit invasiver Beatmung trotz eines Wertes von 2,5 oder höher.

Generell war die quantitative Ausprägung des Lungenbefalls in der Kohorte sehr hoch. So wiesen 46 Patienten (knapp 72 %) einen Wert von 2,5 oder 3 auf.

Die quantitative Auswertung mittels der verwendeten KI-Software (contextflow) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Lungenbefalls zwischen den beiden Gruppen. Hier ergab sich in beiden Gruppen für den bestimmten Gesamtwert ein identischer Mittelwert von 46,4.

Anzumerken ist, dass bei zwei Patienten die Auswertung mittels KI-Software aus technischen Gründen nicht möglich war. Bei zwei weiteren Patienten wurde sie nicht durchgeführt, da sie in diesen Fällen nicht sinnvoll bzw. Bias-erzeugend gewesen wäre. Im ersten letztgenannter Fälle lag ein einseitiger ausgedehnter Pneumothorax, im zweiten ein einseitiger ausgedehnter Hämatothorax (siehe Abb. 1) vor.

Hintergrund ist, dass weder Pneumothorax noch Hämatothorax/Pleuraerguss zu den COVID-spezifischen Veränderungen gehören und damit nicht in den Gesamt-Score miteingeflossen wären, bzw. die eigentlichen COVID-spezifischen Pathologien des jeweils betroffenen Lungenareals dadurch maskiert worden wären und somit die Auswertung in einem viel zu niedrigen Score dieser Patienten resultiert hätte.

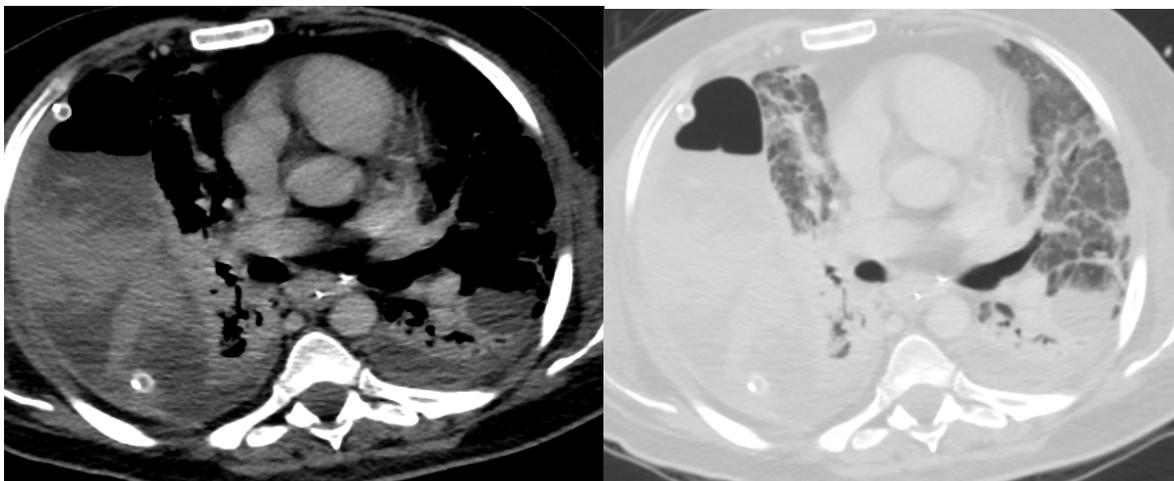


Abbildung 1. Großer Hämatothorax rechts, Weichteil und Lungenfenster.

Für 51 Patienten (knapp 80 %) lagen CT-, oder konventionelle Folge-Untersuchungen vor. Bei dieser Zahl wurde jede Untersuchung gezählt, die chronologisch nach der ersten relevanten CT-Untersuchung lag, unabhängig von der Länge des dazwischenliegenden Zeitintervalls.

Die Beurteilung einer potenziellen Rückbildung der Lungenveränderungen war dennoch oft nicht möglich (65% der Patienten), wenn nicht mangels Folge-Untersuchung (13 Fälle), dann einerseits weil die Folge-Untersuchung in zu kurzem zeitlichem Abstand zum Ausgangsbefund erfolgte (z.B. Röntgen-Kontrollen nach Anlage zentraler Katheter wenige Tage nach der CT-Untersuchung), andererseits weil die Beurteilbarkeit atypischer Infiltrate im konventionellen Röntgen oft schwierig ist, insbesondere in einer Patientenkohorte mit hohem Anteil kardialer Vorerkrankungen, da sich atypische Infiltrate und Veränderungen im Rahmen kardial bedingter pulmonalvenöser Stauung in einer Röntgen-Thorax-Aufnahme stark ähneln können.

Sofern eine Beurteilung möglich war (22 Fälle), zeigten sich in 15 Fällen (68 %) keine und in 7 Fällen (32 %) eine partielle Rückbildung. Eine vollständige Rückbildung konnte nicht beobachtet werden, wobei das größte vorliegende Verlaufsintervall knapp 6 Monate betrug.

Eine pathologische oder grenzwertige Herzgröße wurde anhand der CT-Datensätze bei 35 Patienten (55 %) festgestellt, hiervon 16 (25 %) mit grenzwertiger und 19 (30 %) mit deutlicher, eindeutig pathologischer Herzvergrößerung (siehe Abb. 2).

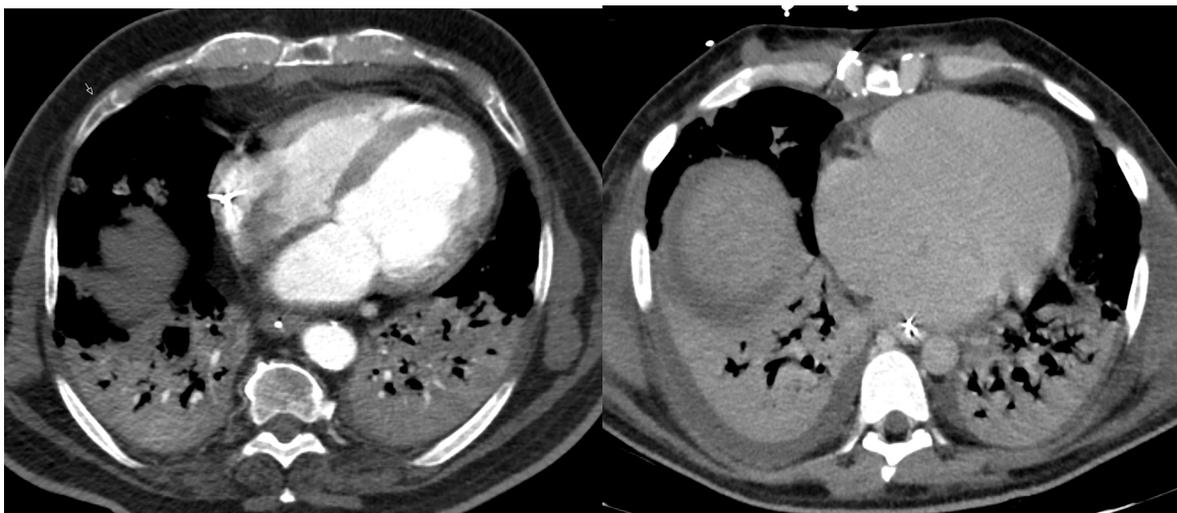


Abbildung 2. Beispielfälle mit globaler Herzvergrößerung.

In 4 Fällen (6 %) konnte bildmorphologisch eine Lungenembolie nachgewiesen werden (Beispiel siehe Abbildung 3).



Abbildung 3. Beispielfall mit segmentaler Lungenarterienembolie (Pfeil).

Die folgenden Abbildungen 4-6 zeigen jeweils 2 verschiedene Bildbeispiele für jeweils als moderat, ausgeprägt und sehr ausgeprägt klassifizierten Lungenbefall.

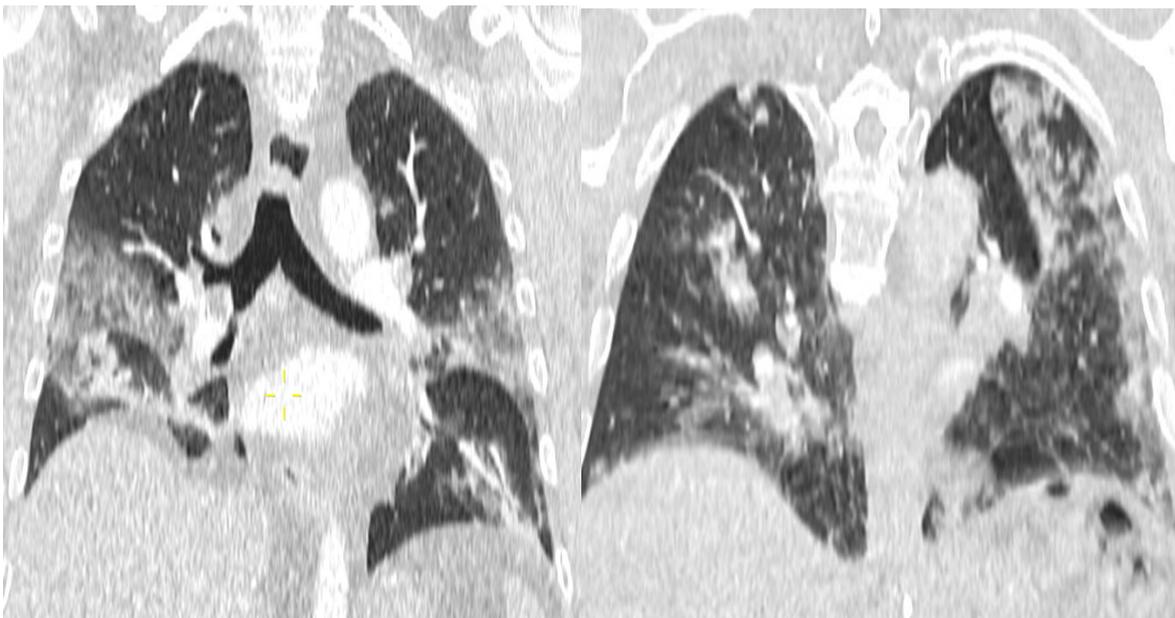


Abbildung 4. Beispiele für als moderat klassifizierten Lungenbefall.

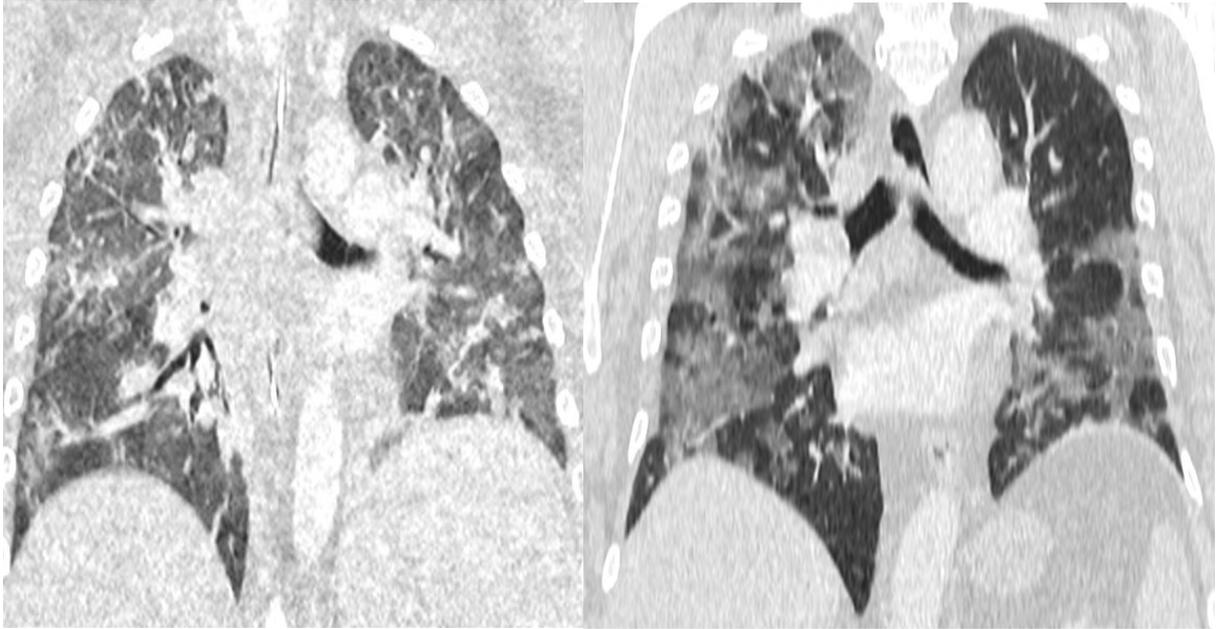


Abbildung 5. Beispiele für als ausgeprägt klassifizierten Lungenbefall.

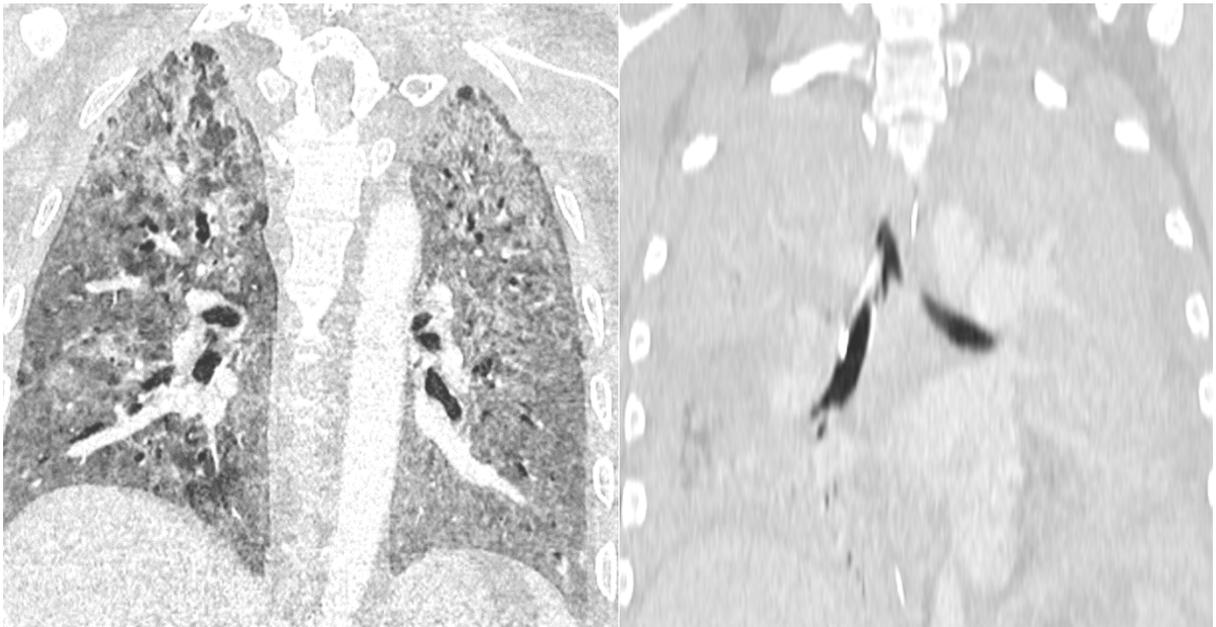


Abbildung 6. Beispiele für Fälle mit sehr ausgeprägtem Lungenbefall, links mit ausgedehnten Milchglasinfiltraten, rechts mit vollständiger Konsolidierung des Lungenparenchyms.

Abbildung 7 zeigt ein Beispiel für die KI-basierte Quantifizierung von Lungenveränderungen mittels contextflow SEARCH Lung CT.



Abbildung 7. Beispiel für Quantifizierung von Milchglasinfiltraten mittels contextflow-Software. Die gelb markierten Areale wurden als pathologisch erkannt und werden anschließend in Relation zum segmentierten Gesamtvolumen der Lunge gesetzt.

Labordaten

Nicht alle erhobenen Laborparameter lagen immer vollständig für alle Patienten vor. Die Werte für CRP, Leukozyten, Thrombozyten und LDH lagen für alle Patienten vor. Bei 4 Patienten wurden die Lymphozyten-Werte nicht bestimmt, bei 13 Patienten wurden die Ferritin-Werte nicht bestimmt.

Tabelle 5 fasst die erhobenen Laborwerte der beiden Gruppen mit Mittelwert, Standardabweichung, sowie p-Wert des durchgeführten t-Tests zusammen.

Tabelle 5. Labordaten.

Verstorbene Patienten			Nicht verstorbene Patienten		
Parameter	Mittelwert	Stdabw.	Mittelwert	Stdabw.	p-Wert
CRP [mg/l]	298.9	115.5	269.9	131.5	0.18
D-Dimer [mg/l]	30.0	36.6	22.0	35.5	0.19
LDH [U/l]	5116.9	8603.2	1040.8	1334.6	0.006
Ferritin [ng/ml]	17281.2	67485.1	1995.7	1463.2	0.13
Leukozyten [/nl]	22.6	9.1	19.7	7.4	0.22
Lymphozyten [/nl]	6.4	5.7	6.6	5.8	0.46
Thrombozyten [/nl]	83.4	54.7	157.8	78.9	0.00003

Alle bestimmten Parameter zeigen auf Seiten der verstorbenen Patienten im Mittelwert einen höheren (niedrigeren, in Bezug auf Lymphozyten und Thrombozyten) Wert an, hinweisend auf einen Trend.

Statistische Signifikanz konnte jedoch nur für die LDH- ($p=0,006$) und Thrombozyten-Werte ($p=0,00003$) gezeigt werden.

Diskussion

Mit 75 % Männer-Anteil an der hier untersuchten Kohorte von Intensivpatienten mit schwerer COVID-Infektion, steht das Ergebnis in Einklang mit Ergebnissen vorangehender Studien, welche das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für schweren Verlauf, Erforderlichkeit für intensivmedizinische Maßnahmen oder Tod erkannten (4–6). Die im Hinblick auf die Geschlechterverteilung beobachtete Zusammensetzung der Kohorte deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer in der Literatur beschriebener Kohorten von COVID-Intensiv-Patienten (39). Betrachtet man jedoch die Geschlechter-spezifischen Mortalitätsraten innerhalb der Kohorte, so war die Mortalitätsrate der Frauen mit 63%, sogar leicht höher als die der männlichen Patienten (48 %). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Betrachtungszeitraum im Hinblick auf die Mortalität nur den Behandlungszeitraum erfasst. Ein verzögerter Eintritt des Todes nach Entlassung oder Verlegung auf eine andere, auswärtige Intensiv-Station bleibt unberücksichtigt.

Auch im Hinblick auf die Altersverteilung konnten mit einem mittleren Patientenalter von 62,6 (Median 66,5) die Ergebnisse anderer Studien, welche höheres Lebensalter mit schlechterem Outcome der COVID-Infektion korrelieren konnten, bestätigt werden (7,8).

Die in dieser Kohorte am häufigsten erfassten Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und onkologische/hämatologische Erkrankungen. Für Adipositas, Diabetes und onkologische Erkrankungen gibt es in der Literatur klare Evidenz für ein erhöhtes Risiko eines schlechten Outcomes bzw. einer erhöhten Mortalität (9–12). Auch bei der arteriellen Hypertension mehren sich die Hinweise für einen Zusammenhang mit schwerem Verlauf und erhöhter Mortalität (13,14). Auch für die weiteren, in der Kohorte beschriebenen Vorerkrankungen existiert Literatur, welche diese in Zusammenhang mit einer Risikoerhöhung für schweren Verlauf oder Mortalität bringt, nämlich für COPD (40), Asthma (41), kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK, Herzklappendefekte oder Herzrhythmusstörungen (42–45), sowie chronische Nierenerkrankungen (15).

Es erscheint offenkundig, dass die Notwendigkeit mechanischer Ventilation, als Ausdruck des Lungenversagens mit einem schlechteren Patienten-Outcome

einhergeht (46). So konnte auch in dieser Kohorte eine signifikante Mortalitätssteigerung in der Gruppe der beatmeten Patienten (83 % der Patienten), im Vergleich zu den nicht beatmeten Patienten gezeigt werden (OR 6,34).

Vereinfacht betrachtet kann der Prozentsatz der beatmeten Patienten (83 %) auch als Annäherung an die ARDS-Rate herangezogen werden (nicht für alle Patienten, beispielsweise im Fall einer Übernahme von einer externen Intensivstation, lagen jeweils alle zur Überprüfung der Berliner Definition erforderlichen Parameter vor, z.B. Horovitz-Quotient).

Ebenfalls die einer ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) zugeführten Patienten weisen zur Vergleichsgruppe eine deutlich erhöhte Mortalität auf (OR 5,63). Die ECMO ist ein konzeptuell einfaches, in der technischen Umsetzung jedoch komplexes und aufwändiges Verfahren, welches (u.a.) bei COVID-assoziiertem Lungenversagen eingesetzt werden kann. Es ermöglicht den Gasaustausch und die Verwendung weniger Lungen-schädigender Ventilationsparameter. Randomisierte Studien, welche die Überlegenheit des Einsatzes der ECMO gegenüber dem Nicht-Einsatz nachweisen konnten gibt es bisher jedoch nicht, sodass die Rolle des Verfahrens zukünftig noch zu klären ist (47).

Auch das Auftreten von Nierenversagen im Behandlungsverlauf war mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert (OR 4,73). Akutes Nierenversagen (AKI) ist eine häufige Komplikation im Rahmen kritischer Erkrankungen, eingeschlossen der schweren COVID-Erkrankung, und bekanntlich assoziiert mit schlechterem Outcome/ erhöhter Mortalität (48,49).

Bei Betrachtung der Thorax-CTs der vorliegenden Kohorte fällt zunächst auf, dass das Ausmaß des pathologischen Lungenbefalls in beiden Gruppen sehr hoch ist. Etwa 72 % der Patienten wiesen einen Wert von 2,5 oder 3 auf.

Formal, aufgrund des bereits erbrachten Virusnachweises, ist allen CTs der Kohorte der CO-RADS-Wert 6 zuzuordnen. Blendet man diesen Nachweis jedoch einmal aus, so fällt auf, dass in diesen ausgeprägt pathologisch veränderten Lungen-CTs die typischen COVID-assoziierten Lungenveränderungen, wie multifokale, halbrund geformte Milchglasareale mit Kontakt zur viszeralen Pleura (22) kaum mehr abgrenzbar sind. Mehrheitlich findet man ausgedehnte, oftmals das gesamte Lungenparenchym ausfüllende Milchglasareale und/oder Konsolidierungen, in denen feinere Differenzierungen kaum mehr möglich sind. Wenn man (wie oben bereits

ausgeführt) von der Annahme ausgeht, dass die Rate der beatmungspflichtigen Patienten (83%) in etwa der ARDS-Rate entspricht, so ist es nicht verwunderlich, dass bei der überwiegenden Mehrheit der hier betrachteten Patienten das computertomographische Bild eines ARDS vorliegt. Auch wenn dieses, aufgrund der Bilateralität, der ausgehenden Milchglasareale, der verdickten interlobulären Septen und des Kontaktes zur viszeralen Pleura formal ebenfalls mit einer CO-RADS-5-Kategorie zu vereinbaren wäre, so sind die CT-Veränderungen bei ARDS dennoch weit weniger spezifisch als das typische computertomographische Muster einer COVID-Pneumonie in früheren Krankheitsphasen (50). Darüber hinaus ist auch davon auszugehen, dass bei einigen Patienten, insbesondere solchen mit größerem Abstand zwischen erstem positivem Testnachweis und computertomographischer Bildgebung bereits pulmonale Fibrosierungsprozesse eingesetzt haben. Letztere setzen insbesondere im Rahmen eines ARDS häufiger ein und finden keine Berücksichtigung in der CO-RADS-Klassifikation und auch nicht in anderen COVID-Klassifikationen, wie der DRG-Klassifikation oder der RSNA-Klassifikation. Ähnliches gilt für sonstige narbige Residuen initial COVID-typischer Veränderungen (50,51). In beiden hier durchgeführten Quantifizierungen (subjektiver Bildeindruck und KI) wurden diese Veränderungen miteinbezogen.



Abbildung 8. Beispielfall. Ausgeprägter Befund mit Nebeneinander von GGO, Konsolidierungen und Fibrosierungen, passend zu Veränderungen bei COVID-assoziiertem ARDS mit bereits eingesetztem fibrotischem Umbau.

Die festgestellten Unterschiede des auf menschlicher Auswertung basierenden mittleren Werts hinsichtlich des quantitativen Lungenbefalls (2,8 in der Gruppe der verstorbenen gegenüber 2,3 in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten, $p = 0,004$) bestätigen zunächst die Ergebnisse vorangehender Studien (16,52), wonach das Überleben der Patienten signifikant mit dem Ausmaß der Lungenveränderungen korreliert. Da auch in der Gruppe, der nicht verstorbenen Patienten mehrheitlich vom Vorliegen eines ARDS auszugehen ist, spräche dies also dafür, dass auch bei Vorliegen eines ARDS eine computertomographische Quantifizierung prognostisch relevant sein kann. So wird das ARDS ja auch klinisch, im Rahmen der Berlin-Definition, anhand des jeweils vorliegenden Horovitz-Quotienten in mild, moderat und schwer eingeteilt. In der Literatur gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zur Prognose eines ARDS anhand der computertomographischen Veränderungen (53). Beispielsweise konnte in einer taiwanesischen Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS das Ausmaß von Milchglasveränderungen bei ARDS mit der 60-Tage-Mortalität korreliert (54). Eine weitere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass fibrotische Veränderungen in der Bildgebung (CT innerhalb der ersten 7 Tage nach Einsetzen des ARDS) mit schlechterer Prognose einhergehen (55).

Hervorzuheben ist, dass es auch einzelne Fälle mit sehr ausgeprägtem Lungenbefall und vergleichsweise milder klinischer Symptomatik, teils sogar ohne Notwendigkeit mechanischer Ventilation und mit gutem klinischem Outcome gab (siehe beispielsweise Abb. 9). Der genannte Beispielfall (Abb. 9) lässt jedoch qualitativ auch noch COVID-typische computertomographische Veränderungen erkennen und weniger die für ein ARDS charakteristischen dichten, eher großflächigen Konsolidierungen mit antero-posteriorem Gradienten (53,56). Dies zeigt, dass die alleinige Betrachtung des quantitativen Lungenbefalls für prognostische Überlegungen durchaus fehleranfällig sein kann und die prognostische Aussagekraft durch Hinzuziehung weiterer Parameter verstärkt werden sollte.

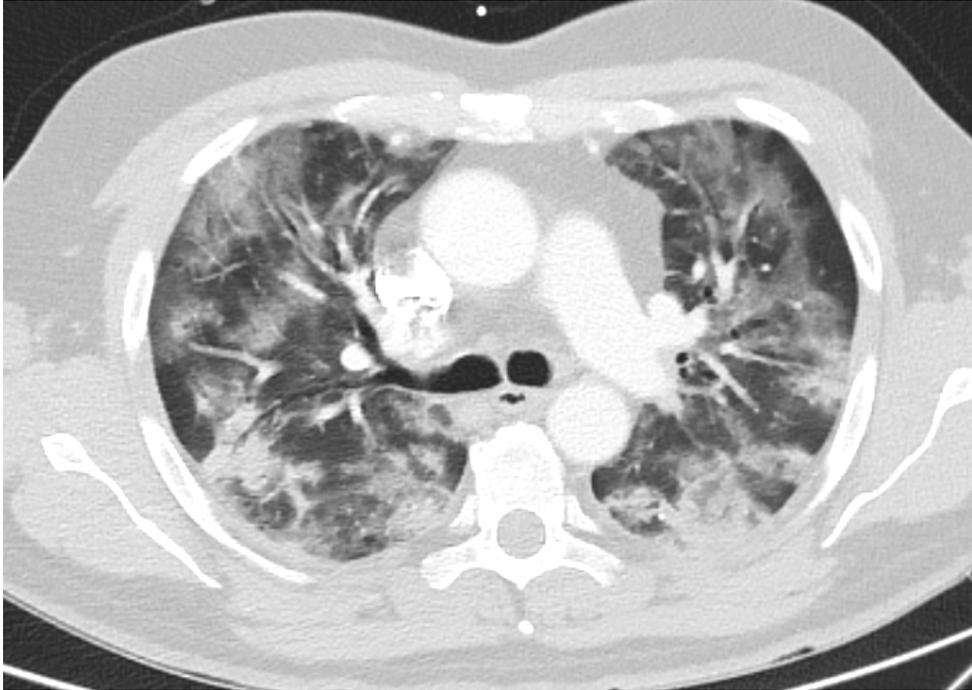


Abbildung 9. Fall mit sehr ausgeprägtem Lungenbefall ohne Notwendigkeit mechanischer Beatmung.

Pathophysiologisch könnten solche beschriebenen Diskrepanzen möglicherweise durch die Art der individuellen immunologischen Reaktion des jeweiligen Patienten erklärt werden, welche dessen weiteren Krankheitsverlauf bestimmt.

Eine überschießende immunologische Reaktion würde folglich in merklicher klinischer Verschlechterung und einem ungünstigen Verlauf resultieren, wohingegen eine balanciertere Immunreaktion eher mit einer schrittweisen Krankheitsrückbildung und einem günstigeren Verlauf einherginge.

Die Zusammenhänge zwischen Immunreaktion und Krankheitsverlauf sind jedoch in vielen Punkten noch nicht abschließend geklärt. Als Fakt gilt, dass die SARS-CoV-2-Infektions-assoziierte Immunreaktion eine zentrale Rolle in der Pathogenese von COVID-19 darstellt, sowie, dass eine Dysregulation dieser die Entzündungsreaktion in der Lunge exazerbiert (57).

Zu diskutieren ist an dieser Stelle, welchem histologischen Korrelat die verschiedenen CT-morphologischen Lungenveränderungen entsprechen.

Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass Thromben der Mikrovaskulatur einen entscheidenden Beitrag zur COVID-Mortalität haben (58,59). Allerdings sind die im CT zu beobachtenden Lungenveränderungen, insbesondere Milchglasinfiltrate und Konsolidierungen zu unspezifisch, um eine genaue Differenzierung zwischen vaskulären Schädigungen inklusive Thrombosen und alveolären Schädigungen (u.a.

DAD) zu leisten und in vielen Fällen scheint ein Mischbild vorzuliegen. Darüber hinaus konnten auch in radiologisch unauffälligen Lungenarealen, autoptisch mikrovaskuläre Schädigungen und Thrombosen nachgewiesen werden (60,61). Es ist somit also schwierig computertomographisch, die mutmaßlich für die Prognose bedeutenderen vaskulären Schädigungen von pneumonisch-alveolären Schädigungen zu differenzieren. Dies stellt eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die beobachteten Ausnahmen dar.

Die mittels KI-Software ermittelten Werte für den quantitativen Lungenbefall zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die Mittelwerte waren identisch. Dies ist zum großen Teil durch relevante Fehlerkennung erklärbar. Einige Patienten, mehrheitlich der Gruppe der Verstorbenen zugehörig, zeigten einen extremen Lungenbefall mit nahezu vollständiger Affektion beider Lungenflügel. Diesen Patienten sollte korrekterweise ein Wert nahe 100 % zugeordnet werden, die Ergebnisse der Software lagen hier jedoch teils weit darunter. Erklärbar sind solche Fehlerkennungen dadurch, dass solche extremen Fälle bisher noch nicht in den Trainingsdaten der Software aufgetaucht sind. Die Ausführungen illustrieren, wie wichtig ein umfassender und stetig zu aktualisierender Datenschatz als Grundlage für die Funktionalität Deep-Learning-basierter Technologien ist (62).

Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit der KI-Software ergab sich im Bereich der durch die Software quantifizierbaren pathologischen Muster. Die zum Zeitpunkt der CT-Auswertung genutzte Version 1.2 der contextflow-Software kann nicht alle Muster, die qualitativ unterscheidbar sind, auch quantifizieren. So ist beispielsweise die separate Quantifizierung von Lungenkonsolidierungen nicht möglich. Stattdessen werden diese im Muster „other“ zusammen mit anderen (zumeist seltenen) Mustern mitquantifiziert. Bei Patienten ohne Konsolidierungen war der Wert für das Muster „other“ jedoch in aller Regel sehr klein. Der mittels KI bestimmte „Gesamt-Score“, welcher als Summe der Werte für „ground glass opacity“, „reticular pattern“, „honeycombing“ und „other“ definiert wurde, stellt somit die, mit der verfügbaren Softwareversion bestmögliche Annäherung an den COVID-assoziierten, pathologischen Lungenbefall dar. Die Muster „reticular pattern“ und „honeycombing“ wurden miteinbezogen, um Areale beginnenden fibrotischen Umbaus mitzuerfassen, da diesen Arealen mit hoher Wahrscheinlichkeit Milchglasareale/Konsolidierungen vorausgingen. Der Anteil der beiden Muster am Gesamtscore war in der Regel klein.

Weiterhin war auch die Differenzierung der Software zwischen den einzelnen Mustern, z.B. zwischen „reticular pattern“ und „honeycombing“ für den menschlichen Bildauswerter zum Teil schwer nachzuvollziehen. Dieses Problem, den Output eines Deep-Learning-basierten Algorithmus für den menschlichen Anwender nachvollziehbar und interpretierbar zu machen ist in der Literatur bereits wohlbekannt („black-box Problem“ der KI-Technologie) und hängt mit der enormen Zahl variabler Modellparameter dieser Systeme zusammen. Auf vielen Ebenen wird hier an Lösungsmöglichkeiten gearbeitet, dennoch stellt das Problem nach wie vor eine große Herausforderung dar (63). Trotz der oben diskutierten Nachteile und Probleme der benutzten KI-Lösung ist der Ansatz dennoch fortschrittlich im Vergleich zu manch anderen in der Literatur beschriebenen automatisierten Quantifizierungssystemen. Diese nutzen zum Teil HU-Grenzwerte, um ein Lungenareal als pathologisch zu charakterisieren (16). Auf diese Weise werden beispielsweise auch gegebenenfalls vorbestehende Pleuraergüsse oder Narben in die Quantifizierung miteinbezogen, was zu einer Überschätzung des tatsächlichen Ausmaßes der pathologischen Veränderungen führt.

Die KI-Software wurde, aufgrund der oftmals ARDS-bedingten Überlagerung und damit „Verschleierung“ spezifisch COVID-assoziiertes CT-Veränderungen (s.o.), in dieser Arbeit ausschließlich zur Quantifizierung der Lungenveränderungen genutzt. Daneben gibt es im Kontext von COVID-19 auch Implementierungen, KI-basierte Diagnostik zu liefern. Neben der verwendeten Software gibt es hierzu auch mehrere andere Programme auf dem Markt. In einer Arbeit von 2021, welche das diagnostische Potential einiger Softwarelösungen bei COVID-19 verglich, lag der positive prädiktive Wert hier jedoch meist auf niedrigem Niveau (64). Dies spiegelt die Problematik wider, Diagnostik ausschließlich anhand von bildmorphologischen Veränderungen zu betreiben. Letztere sind oftmals nicht spezifisch für eine Erkrankung/Diagnose. Vielmehr ist für eine akkurate Diagnostik die Synopse aller zur Verfügung stehenden Informationen und die Interpretation der Bildgebung im Licht aller dieser Erkenntnisse erforderlich. Eine KI-Applikation müsste demnach im Idealfall auf einer umfassenden Datenbank fußen, welche nicht nur Bilddaten, sondern auch zugehörige Zusatzinformationen enthält. So könnten ausgeklügelte Deep-Learning-Algorithmen Daten aus verschiedenen Bereichen zusammenbringen und damit beträchtliche Verbesserungen der erzielten Sensitivitäts- und Spezifitätsraten erzielen.

Die Ausführungen legen nahe, dass das Konzept des Deep-Learning-Ansatzes enormes Potential für die radiologische Diagnostik und auch die Medizin im Gesamten birgt, wir jedoch erst an der Schwelle zur breiten klinischen Implementierung stehen und der Technologie-Transfer noch erhebliche Mühen erfordert, sei es im Bereich der Weiterentwicklung auf Seiten der Programmierer, als auch im Bereich der Datenaufbereitung und Anwendungsvalidierung auf Seiten der klinisch tätigen Ärzte.

Neben der quantitativen Auswertung der pathologischen Lungenveränderungen wurden aus den CT-Datensätzen auch andere Informationen gewonnen, so Informationen zur Herzgröße, wie auch zum Vorliegen einer Lungenarterienembolie. Die bei 55 % der Patienten festgestellte grenzwertige oder eindeutig pathologische Herzgröße kann einerseits Ausdruck eines chronischen Problems, als solches erklärbar im Rahmen der zahlreich vorhandenen kardiovaskulären Vorerkrankungen, andererseits Ausdruck einer COVID-assoziierten Rechtsherzbelastung, z.B. bei Thromben der Lungenstrombahn, oder auch direkter myokardialer Schädigung sein (65). Eine weiterführende, genauere Klassifizierung der kardialen Veränderungen, z.B. mittels Bestimmung des Quotienten von maximalem linksventrikulärem und rechtsventrikulärem Durchmesser oder ventrikulärer Volumetrie wäre hier hilfreich, wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Weiterhin konnte bei einem kleinen Anteil der Patienten (6 %, entsprechend 4 Patienten) bildgebend der Nachweis einer Lungenarterienembolie erbracht werden. Aufgrund der Tatsache, dass nur ein geringer Teil der CT-Untersuchungen mit einem geeigneten Protokoll (i.e. Lungenarterienembolie-Protokoll mit Bolus-Tracking im rechten Ventrikel) zur Detektion einer Lungenarterienembolie durchgeführt wurden, hat dieses Ergebnis wenig statistisches Gewicht. Nicht überraschend liegt der hier festgestellte Anteil auch deutlich unter der berichteten Inzidenz von Lungenarterienembolien i.R. von COVID anderer Studien (66–68). Andererseits erfolgte ein nicht unwesentlicher Teil der CT-Untersuchungen in einer venösen Kontrastmittelpase, womit zumindest ein Ausschluss zentraler Embolien in vielen Fällen möglich war. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, wonach die bei COVID-Patienten festgestellten Lungenarterienembolien eher peripher als zentral lokalisiert waren (69). In Bezug auf die Detektion peripher lokalisierter Lungenarterienembolien kommt erschwerend

hinzu, dass die im Rahmen der Beatmung oft nicht vermeidbaren Bewegungsartefakte die Detektion solch kleinerer Embolien teils deutlich erschweren. Zum Nachweis von Thromben der pulmonalen Mikrovaskulatur ist das Standard-CT darüber hinaus keine Methode ausreichender Sensitivität (60,70). Wie bereits oben ausgeführt, zeigt dies erneut, wie wichtig es wäre diese subtileren Veränderungen radiologisch genauer diagnostizieren und differenzieren zu können. Hier könnten zukünftig neuere Technologien die Diagnostik entscheidend verbessern. Beispielsweise können mithilfe der Dual-Energy-Technologie sogenannte „iodine maps“ der Lunge erzeugt werden, welche Rückschlüsse auf Lungenareale mit Perfusionsdefiziten erlauben. Somit können auch subtilere Perfusionsstörungen des Lungenparenchyms detektiert werden, auch ohne direkten Nachweis eines Embolus, im Sinne einer Kontrastmittelaussparung einer Pulmonalarterie/eines Pulmonalarterienastes, wie dies in der klassischen CT-Angiographie zum Nachweis einer Lungenarterienembolie bisher üblich ist (71).

Verlaufsbetrachtungen stellen keinen Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Nur in seltenen Fällen lagen computertomographische Verlaufsbetrachtungen vor und die intermodale Verlaufsbetrachtung (CT/konventionelles Röntgen) ist schwierig und fehleranfällig. Dazu kommt das unterschiedliche Zeitintervall zur Ausgangsuntersuchung, das hier maximal 6 Monate betrug (Einzelfälle), zumeist jedoch kürzer war. Die Tendenz zeigt jedoch, dass die Lungenveränderungen, zumindest im hier jeweils vorliegenden Zeitintervall, mehrheitlich persistieren bzw. sich in ihrer CT-Morphologie wandeln (i.d.R. von GGO/Konsolidierungen hin zu Fibrosierungen). Eine Rückbildung/restitutio ad integrum konnte, wenn, dann nur partiell beobachtet werden.

In einer Untersuchung von Han et al konnten bei etwa zwei Drittel der Patienten in einer follow-up-CT-Untersuchung, 6 Monate nach schwerer COVID-Infektion residuelle Lungenveränderungen nachgewiesen werden. Hierbei waren fibrotische Veränderungen in der follow-up-Untersuchung u.a. mit ARDS, sowie initial hohem CT-Score assoziiert (51). Dies passt zu den hier erhobenen Befunden und weist darauf hin, dass die Mehrheit der Patienten mit schwerer COVID-Infektion Langzeitveränderungen im Thorax-CT aufweist. Abbildung 10 zeigt einen Beispielfall mit Übergang von Milchglasveränderungen hin zu Fibrosierungen innerhalb von etwa 3 Wochen.

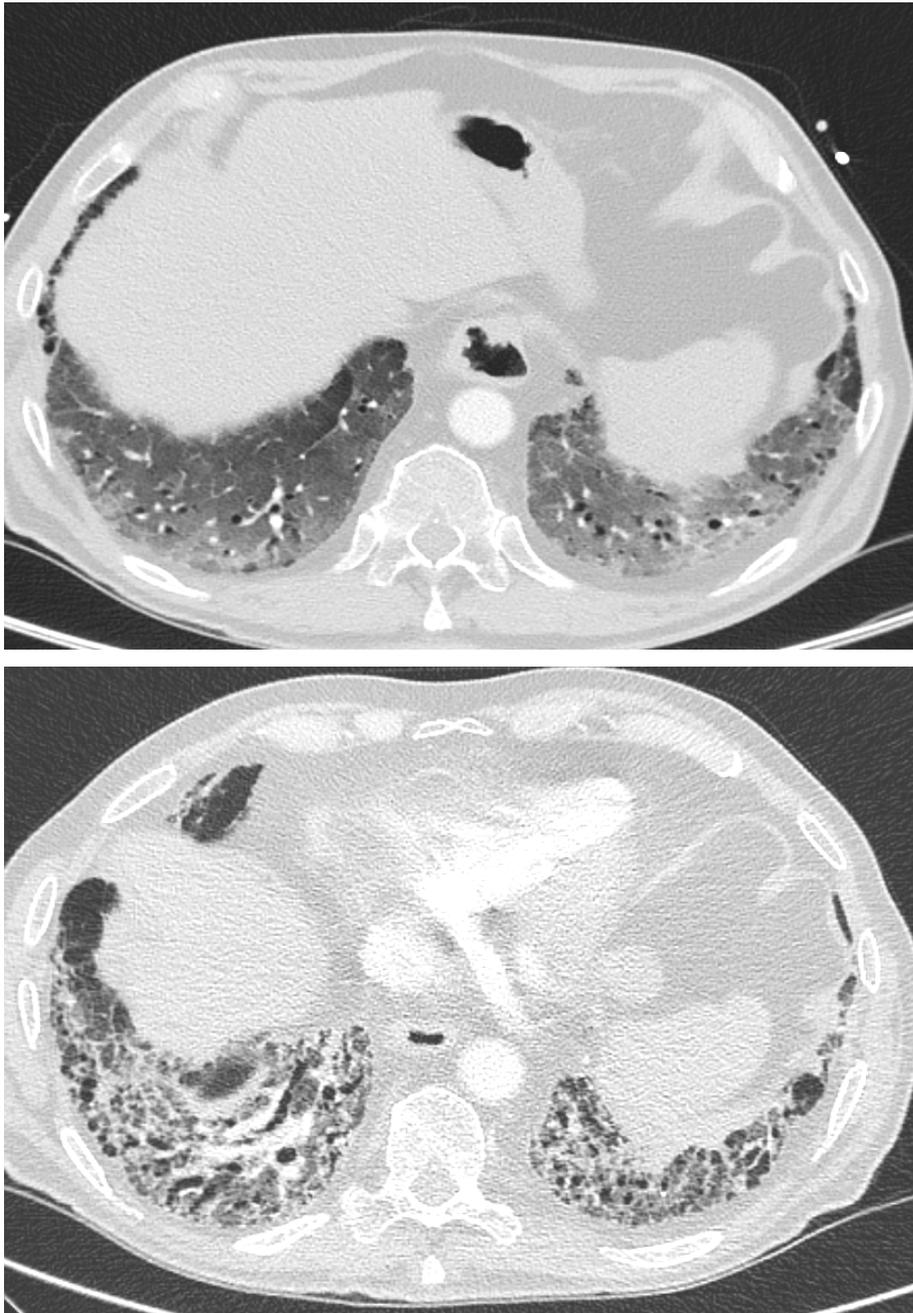


Abbildung 10. Verlaufsbildgebung oben in akuter Phase, unten nach 3 Wochen mit eingesetzter Fibrosierung.

Im Bereich der erhobenen Labordaten, zeigten die klassischen Entzündungsparameter, CRP und Leukozyten, in beiden Gruppen sehr hohe Werte. Diese Laborparameter wurden bereits in mehreren Studien mit entweder höherem Schweregrad der Infektion, oder erhöhter Mortalität assoziiert (72–74). Ein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen und damit der Nachweis erhöhter Mortalität konnte hier nicht erbracht werden. Da die Gesamt-

Kohorte bereits definitionsgemäß aus schweren COVID-Verläufen zusammensetzt ist und damit das „Basis-Niveau“ der Entzündungsparameter bereits deutlich erhöht ist, wären hierzu möglicherweise höhere Fallzahlen erforderlich gewesen.

Ähnliches gilt für die D-Dimer-Werte. Hier konnte auch ein Trend beobachtet werden, im Sinne eines erhöhten Mittelwertes auf Seiten der Gruppe der verstorbenen Patienten, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht gezeigt werden.

In der Literatur wurde dieser Zusammenhang zwischen erhöhten D-Dimer-Werten und Krankheitschwere, wie auch -mortalität bereits erbracht (75).

Manche Studien deuten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Lymphopenie und dem Schweregrad des COVID-Verlaufs an (76).

Dieser Zusammenhang konnte hier nicht mit der erforderlichen Signifikanz gezeigt werden.

Signifikant, und damit höhere Mortalität anzeigend, waren dagegen die Laborwerte für Thrombozyten und LDH.

Für die Thrombozytenzahl wurde dies bereits mehrfach gezeigt (18,77).

Veränderungen in der Regulation der Hämostase haben einen entscheidenden Einfluss auf die Pathophysiologie, insbesondere der schweren COVID-Verlaufsformen, was die beobachtete Thrombozytenreduktion erklären könnte.

Hierbei scheint die Infektion einen prothrombotischen Status zu unterhalten, wobei es in einem komplexen immunologischen Geschehen zu Endothelaktivierung, Thrombozytenaggregation und Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt. Eine SARS-COV-2-assoziierte Verringerung von ACE-2 mit konsekutiver Erhöhung der Angiotensin-2-Spiegel trägt zusätzlich zu dieser prothrombotischen Neigung bei (25).

Auch erhöhte LDH-Werte konnten in Studien bereits mit erhöhtem Risiko für schwereren COVID-Verlauf, also auch mit erhöhter Mortalität assoziiert werden (78–80). LDH gilt als unspezifischer Indikator für Zelltod, eine Erhöhung ist folglich mit zahlreichen Krankheitsbildern assoziiert, darunter hämatologische und onkologische Erkrankungen, Gewebe-Infarkte, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, sowie schwere respiratorische Krankheitsbilder (81).

Weiterhin erhoben wurden die Werte für Ferritin. Auch hier wurden in Studien bereits Zusammenhänge zwischen erhöhten Werten höherem Krankheitschweregrad, wie auch -mortalität aufgedeckt (82). In den hier erhobenen Daten gab es hier teils

extreme statistische Ausreißer, insbesondere nach oben, wodurch die Varianz sehr hoch und der signifikante Nachweis nicht möglich war. Der Trend bildet sich nichtsdestotrotz wie erwartet ab. Ferritin wird der Gruppe der Akute-Phase-Proteine zugeordnet und erhöhte Ferritin-Spiegel sind assoziiert mit systemischen Entzündungsprozessen (83). Die genauen mechanistischen Zusammenhänge und die Frage, ob Ferritin hierbei nur ein Nebenprodukt oder aber einen aktiven Mediator darstellt sind allerdings noch Gegenstand der Forschung (82,84).

Die Arbeit weist einige, zu diskutierende Limitationen auf.

Zunächst ist der monozentrische Studienaufbau mit einer relativ kleinen Anzahl von Patienten (n=64) ein, die statistische Aussagekraft mindernder Faktor.

Ebenfalls kritisch betrachtet werden muss das relativ lange Zeitintervall (knapp 2 Jahre), welches zum Einschluss der Patienten herangezogen wurde. Diese Zeitspanne bedingt eine gewisse Heterogenität der Kohorte, da sich im Zeitverlauf der Pandemie viele Parameter verändert haben. Zum einen beinhaltet die Kohorte Patienten verschiedener Erkrankungswellen und damit unterschiedliche Virus-Varianten mit gegebenenfalls unterschiedlicher Pathogenität. In der Literatur gibt es Hinweise, dass vor allem die Omicron-Variante im Vergleich zu den vorherigen Varianten eine etwas mildere Pathogenität aufweisen könnte (85,86). Die Omicron-Welle begann in Deutschland etwa im Dezember 2021, nachdem sie Ende November 2021 erstmals in Südafrika beschrieben wurde (87). Die zuletzt eingeschlossenen Patienten hatten im Herbst 2021 ihren positiven Virusnachweis, sodass (unter vereinfachten Betrachtungen), davon auszugehen ist, dass die Kohorte keine mit Omicron infizierten Patienten enthält.

Auch Impfstoffe wurden zwischenzeitlich entwickelt und zugelassen. Der weit überwiegende Teil der Kohorte (92%) war jedoch ungeimpft und auch innerhalb der kleinen Gruppe der (mit unterschiedlichen Impfstoffen) geimpften Patienten (n=5) zeigte sich trotz Impfung eine Mortalität von 40 %. Diese Zahlen unterstreichen zum einen den Schutz von Impfstoffen vor schwerer COVID-Erkrankung, zum anderen legen sie nahe, dass Verzerrungseffekte durch Impfungen innerhalb der untersuchten Kohorte als gering einzustufen sind. Darüber hinaus haben sich auch die therapeutischen Guidelines im Verlauf geändert und weiterentwickelt, was

ebenfalls Verlauf und Outcome bei den Patienten teils unterschiedlich beeinflusst haben könnte.

Weiterhin ist die hier gewählte Zielvariable Tod insofern problematisch, als dass auch auf Seiten der überlebenden Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung/Verlegung von der Intensivstation, viele sich weiterhin in einem schlechten klinischen Zustand befanden. Teils waren diese etwa tracheotomiert, mit bisher erfolgloser Beatmungsentwöhnung („Weaning“). Der weitere Verlauf dieser Patienten, wie auch ihr Überleben bleibt daher bei schlechter Prognose unklar. In diesen Fällen hätte die Möglichkeit einer längeren Patientenbeobachtung möglicherweise zu einer Zuordnung zur Gruppe der verstorbenen Patienten geführt.

Im Bereich Bildgebung ist zunächst der teils unterschiedliche Abstand zwischen erstem positivem Virusnachweis und Zeitpunkt des Thorax-CTs problematisch, da dies möglicherweise die Vergleichbarkeit zwischen den Aufnahmen einschränkt. Allerdings wird diese Problematik durch die Auswahl intensivpflichtiger Patienten mit schwerem COVID-Verlauf und der Aufnahme des CTs während oder unmittelbar um den Intensivaufenthalt zumindest teilweise relativiert, da die Patienten in aller Regel aufgrund eines COVID-assoziierten Organversagens auf die Intensivstation verlegt werden mussten und somit von Aufnahmen, um den symptomatischen Krankheitsgipfel auszugehen ist. Die Tatsache, dass keiner der Patienten ein blandes Thorax-CT oder ein solches, mit nur milder Ausprägung der pathologischen Lungenveränderungen zeigte, unterstreicht diese Argumentation. Auch die Fallbetrachtung der wenigen Patienten mit mehreren CT-Aufnahmen deutet darauf hin, dass sich innerhalb weniger Wochen nach Symptommaximum eher die Qualität der CT-Veränderungen und weniger die Quantität wandelt. Damit ist gemeint, dass beispielsweise die in den Anfangsphasen der maximalen Krankheitsausprägung oft zu beobachtenden Milchglasinfiltrate mit der Zeit teils in konsolidierte Infiltrate und später dann in fibrotische Areale übergingen. Das Gesamtausmaß des affizierten Lungengewebes veränderte sich hierbei eher weniger. Selbstverständlich sind dies nur Einzelfallbeobachtungen, die aufgrund der kleinen Fallzahl von Patienten mit mehreren CT-Aufnahmen keine Generalisierungen oder statistische Aussagen erlauben.

Im Bereich der Laborparameter stellt die punktuelle Erhebung von Spitzen-, bzw. Tal-Werten insofern ein Problem dar, als dass die Dauer des Intensivaufenthalts der Patienten sich zum Teil erheblich unterschied. So gab es im Extremfall Patienten mit mehrwöchigem Aufenthalt auf der Intensivstation, wohingegen bei anderen beispielsweise nach nur 2 Tagen Aufenthalt der Exitus letalis eintrat. Dies bedingt folglich auch ein unterschiedlich langes laborchemisches Beobachtungsintervall zwischen den Patienten und birgt, insbesondere bei den kurzen Beobachtungszeiträumen die Gefahr, weit vom eigentlichen Peak-/Tal-Wert abzuweichen.

Literaturverzeichnis

1. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipođ Lu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 10 [cited 2022 Apr 9];372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692022/>
2. Adarsh Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. Last updated June 29, 2022, and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. [cited 2022 Jul 10]; Available from: www.idsociety.org/COVID19guidelines.
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2022 Jul 10];383(25):2451–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009575>
4. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* 2020 111 [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2022 Oct 10];11(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19741-6>
5. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 10];73(11):E4025–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634827/>
6. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal*. 2020 Apr 29;8:152.
7. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 10];35(12):1123–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289900/>
8. Elkrief A, Hennessy C, Kuderer NM, Rubinstein SM, Wulff-Burchfield E, Rosovsky RP, et al. Geriatric risk factors for serious COVID-19 outcomes among older adults with cancer: a cohort study from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Lancet Heal Longev* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Oct 10];3(3):e143–52. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666756822000095/fulltext>
9. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2022 Oct 10];12(1):1–12. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00586-4>
10. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Oct 10];139:43–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971510/>
11. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Váncsa S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 10];21(10):e13095. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13095>
12. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Oct 10];43(6):867–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01236-2>
13. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic

- review and meta-analysis. *Glob Heart* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2022 Oct 10];15(1):64. Available from: <http://globalheartjournal.com/articles/10.5334/gh.814/>
14. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 10];148:e106. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/association-of-hypertension-with-the-severity-and-fatality-of-sarscov2-infection-a-metaanalysis/4116FAD7D866737099F976E7E7FAEB15>
 15. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID–19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 10];35(1):69. Available from: </pmc/articles/PMC8747880/>
 16. Andreini D, Conte E, Mushtaq S, Gigante C, Mancini ME, Annoni A, et al. Extent of lung involvement over severity of cardiac disease for the prediction of adverse outcome in COVID-19 patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2022 May 1];323:292. Available from: </pmc/articles/PMC7543753/>
 17. Mehta AA, Haridas N, Belgundi P, Jose WM. A systematic review of clinical and laboratory parameters associated with increased severity among COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021 Mar 1;15(2):535–41.
 18. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 10];190(1):e29–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16817>
 19. Kilic G, Bulut O, Jaeger M, ter Horst R, Koeken VACM, Moorlag SJCFM, et al. The Immunological Factors Predisposing to Severe Covid-19 Are Already Present in Healthy Elderly and Men. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2022 Sep 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34434199/>
 20. Martín-Sánchez E, Garcés JJ, Maia C, Inogés S, López-Díaz de Cerio A, Carmona-Torre F, et al. Immunological Biomarkers of Fatal COVID-19: A Study of 868 Patients. *Front Immunol*. 2021 May 3;12:1447.
 21. Niemi MEK, Karjalainen J, Liao RG, Neale BM, Daly M, Ganna A, et al. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nat* 2021 6007889 [Internet]. 2021 Jul 8 [cited 2022 Jul 9];600(7889):472–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03767-x>
 22. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 6];296(2):E97–104. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201473>
 23. Pannone G, Caponio VCA, De Stefano IS, Ramunno MA, Meccariello M, Agostinone A, et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agents Cancer* 2021 161 [Internet]. 2021 May 17 [cited 2022 Jul 2];16(1):1–18. Available from: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-021-00369-0>
 24. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol* 2021 349 [Internet]. 2021 May 24 [cited 2022 Nov 6];34(9):1614–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41379-021-00814-w>
 25. Andrade SA de, de Souza DA, Torres AL, de Lima CFG, Ebram MC, Celano RMG, et al. Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 Jun 3 [cited 2022 Jul 2];0:696. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.896972/full>
 26. Haberecker M, Schwarz EI, Steiger P, Frontzek K, Scholkmann F, Zeng X, et al. Autopsy-Based Pulmonary and Vascular Pathology: Pulmonary Endotheliitis and Multi-Organ Involvement in COVID-19 Associated Deaths. *Respiration* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Mar 11];101(2):155–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525475/>

27. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2];324(13):1330–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694/>
28. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
29. Annie FH, Alkhaimy H, Nanjundappa A, Elashery A. Association Between Myocarditis and Mortality in COVID-19 Patients in a Large Registry. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Mar 11];6(2):114–9. Available from: <http://www.mcpiqjournal.org/article/S2542454821001806/fulltext>
30. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Jul 9];369:26. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>
31. García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, et al. Assessment of risk scores in Covid-19. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 2];75(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931634/>
32. Bradley J, Sbaih N, Chandler TR, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score Are Good Predictors of Mortality in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Community-Acquired Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Jul 2];161(4):927–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740594/>
33. Jones A, Pitre T, Junek M, Kapralik J, Patel R, Feng E, et al. External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 Sep 20 [cited 2022 Jul 9];11(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-97332-1>
34. Zhao Y, Zhang R, Zhong Y, Wang J, Weng Z, Luo H, et al. Statistical Analysis and Machine Learning Prediction of Disease Outcomes for COVID-19 and Pneumonia Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 19;12:355.
35. Kang J, Chen T, Luo H, Luo Y, Du G. Machine learning predictive model for severe COVID-19. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Jul 9];90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515712/>
36. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. A machine learning-based model for survival prediction in patients with severe COVID-19 infection. *medRxiv* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2022 Jul 9];2020.02.27.20028027. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028027v3>
37. Heber S, Pereyra D, Schrottmaier WC, Kammerer K, Santol J, Rumpf B, et al. A Model Predicting Mortality of Hospitalized Covid-19 Patients Four Days After Admission: Development, Internal and Temporal-External Validation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 24;11:1355.
38. Meintrup D, Nowak-Machen M, Borgmann S. A Comparison of Germany and the United Kingdom Indicates That More SARS-CoV-2 Circulation and Less Restrictions in the Warm Season Might Reduce Overall COVID-19 Burden. *Life* 2022, Vol 12, Page 953 [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2022 Nov 5];12(7):953. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/7/953/htm>
39. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Apr 10];323(16):1574–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
40. Gerayeli F V., Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Oct 10];33:100789. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2589537021000699/fulltext>
41. Shi T, Pan J, Vasileiou E, Robertson C, Sheikh A. Risk of serious COVID-19

- outcomes among adults with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Oct 10];10(4):347–54. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260021005439/fulltext>
42. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 10];50(10):e13378. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13378>
 43. Park J, Shin J Il, Kim DH, Park J, Jeon J, Kim J, et al. Association of atrial fibrillation with infectivity and severe complications of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Oct 10];94(6):2422–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27647>
 44. Peterson E, Lo KB, Dejoy R, Salacup G, Pelayo J, Bhargav R, et al. The relationship between coronary artery disease and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 10];32(5):367–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732512/>
 45. Dvir D, Simonato M, Amat-Santos I, Latib A, Kargoli F, Nombela-Franco L, et al. Severe Valvular Heart Disease and COVID-19: Results from the Multicenter International Valve Disease Registry. *Struct Hear* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 10];5(4):424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35935903/>
 46. Wadud N, Ahmed N, Shergill M, Khan M, Krishna M, Gilani A, et al. OUTCOMES AMONG INTUBATED AND NONINTUBATED COVID-19-POSITIVE AND INTUBATED COVID-19-NEGATIVE PATIENTS. *Crit Care Med* [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Oct 10];50(1):60–60. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000806936.51900.3b>
 47. Vuylsteke A. ECMO in COVID-19: do not blame the tool. *Lancet* [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2022 Oct 10];398(10307):1197–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621021371/fulltext>
 48. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omidi F, Kazemi SN, Hajikhani B, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med*. 2022 Apr 4;9:665.
 49. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 Aug 24 [cited 2022 Oct 10];41(8):1411–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162677/>
 50. Valentin B, Steuwe A, Wienemann T, Andree M, Keitel V, Ljimini A, et al. Applicability of CO-RADS in an Anonymized Cohort Including Early and Advanced Stages of COVID-19 in Comparison to the Recommendations of the German Radiological Society and Radiological Society of North America. *Rofo* [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2022 Dec 7];194(8):862–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35211925/>
 51. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 14];299(1):E177–86. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2021203153>
 52. Li Y, Shang K, Bian W, He L, Fan Y, Ren T, et al. Prediction of disease progression in patients with COVID-19 by artificial intelligence assisted lesion quantification. *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 2020 Dec 16 [cited 2022 May 1];10(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79097-1>
 53. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Dec 7];57(4):607–12. Available from: <https://rc.rcjournal.com/content/57/4/607>
 54. Chen YY, Kuo JSH, Ruan SY, Chien YC, Ku SC, Yu CJ, et al. Prognostic value of computed tomographic findings in acute respiratory distress syndrome and the response to prone positioning. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Dec 7];22(1):1–12. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-022-01864-9>
 55. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, et al.

- Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Dec 7];238(1):321–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293804/>
56. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Feb 5];29(1):23. Available from: [/pmc/articles/PMC8545770/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36845770/)
 57. Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L, et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ* 2022 296 [Internet]. 2022 May 17 [cited 2022 Oct 11];29(6):1107–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41418-022-01015-x>
 58. Chen W, Pan JY. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis Is the Main Cause of Death. *Biol Proced Online* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 10];23(1):1–12. Available from: <https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-021-00142-y>
 59. Fahmy OH, Daas FM, Salunkhe V, Petrey JL, Cosar EF, Ramirez J, et al. Is Microthrombosis the Main Pathology in Coronavirus Disease 2019 Severity?—A Systematic Review of the Postmortem Pathologic Findings. *Crit Care Explor* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2022 Oct 11];3(5):e0427. Available from: https://journals.lww.com/ccejournal/Fulltext/2021/05000/Is_Microthrombosis_the_Main_Pathology_in.29.aspx
 60. Kianzad A, Meijboom LJ, Nossent EJ, Roos E, Schurink B, Bonta PI, et al. COVID-19: Histopathological correlates of imaging patterns on chest computed tomography. *Respirology* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Oct 11];26(9):869–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.14101>
 61. Henkel M, Weikert T, Marston K, Schwab N, Sommer G, Haslbauer J, et al. Lethal covid-19: Radiologic-pathologic correlation of the lungs. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 11];2(6). Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200406>
 62. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 11];2(1):1–10. Available from: <https://eurradiolexp.springeropen.com/articles/10.1186/s41747-018-0061-6>
 63. Reyes M, Meier R, Pereira S, Silva CA, Dahlweid FM, Tengg-Kobligk H von, et al. On the Interpretability of Artificial Intelligence in Radiology: Challenges and Opportunities. *Radiol Artif Intell* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 6];2(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7259808/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/337259808/)
 64. Jungmann F, Müller L, Hahn F, Weustenfeld M, Dapper AK, Mähringer-Kunz A, et al. Commercial AI solutions in detecting COVID-19 pneumonia in chest CT: not yet ready for clinical implementation? *Eur Radiol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Dec 8];32(5):3152. Available from: [/pmc/articles/PMC8700707/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/368700707/)
 65. Gibson LE, Fenza R Di, Lang M, Capriles MI, Li MD, Kalpathy-Cramer J, et al. Right Ventricular Strain Is Common in Intubated COVID-19 Patients and Does Not Reflect Severity of Respiratory Illness. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Oct 11];36(8):900–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783269/>
 66. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 10];191:145–7. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384820301201/fulltext>
 67. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 10];46(6):1089–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06062-x>
 68. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, Kim J, Attari H, Raza SI, et al. Pulmonary embolism in

- hospitalized patients with covid-19: A multicenter study. *Radiology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 10];301(3):E426–33. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2021210777>
69. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 10];31(11):8168–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966132/>
 70. Grillet F, Busse-Coté A, Calame P, Behr J, Delabrousse E, Aubry S. COVID-19 pneumonia: microvascular disease revealed on pulmonary dual-energy computed tomography angiography. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Oct 11];10(9):1852862–1851862. Available from: <https://qims.amegroups.com/article/view/47505/html>
 71. Idilman IS, Telli Dizman G, Ardali Duzgun S, Irmak I, Karcaaltincaba M, Inkaya AC, et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy. *Eur Radiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 6];31(2):1090–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-020-07155-3>
 72. Zhu B, Feng X, Jiang C, Mi S, Yang L, Zhao Z, et al. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 14];21(1):1–5. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06277-3>
 73. Yitbarek GY, Ayehu GW, Asnakew S, Ayele FY, Gare MB, Mulu AT, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE Open Med* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Oct 14];9:205031212110507. Available from: [/pmc/articles/PMC8516378/](https://pmc/articles/PMC8516378/)
 74. Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2022 May [cited 2022 Oct 14];14(5):1478. Available from: [/pmc/articles/PMC9186220/](https://pmc/articles/PMC9186220/)
 75. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 Nov 8 [cited 2022 Oct 14];11(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01462-5>
 76. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Oct 14];46:16. Available from: [/pmc/articles/PMC7923864/](https://pmc/articles/PMC7923864/)
 77. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 10];19(12):3139–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15534>
 78. Huang Y, Guo L, Chen J, Wu M, Zhang C, Liu Z, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front Med*. 2022 Jan 4;8:2667.
 79. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 10];38(9):1722. Available from: [/pmc/articles/PMC7251362/](https://pmc/articles/PMC7251362/)
 80. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jul 10];98(1160):422–7. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/98/1160/422>
 81. Gupta GS. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Inflammation* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 14];1. Available from: [/pmc/articles/PMC9117991/](https://pmc/articles/PMC9117991/)
 82. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum

- ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Oct 14];67:172. Available from: [/pmc/articles/PMC8604557/](#)
83. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 22];97:303. Available from: [/pmc/articles/PMC7264936/](#)
 84. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Oct 22];29(9):401. Available from: [/pmc/articles/PMC5890889/](#)
 85. McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, et al. Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. *bioRxiv* [Internet]. 2022 Jan 3 [cited 2022 Nov 5];2022.01.02.474743. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.02.474743v1>
 86. Bentley EG, Kirby A, Sharma P, Kipar A, Mega DF, Bramwell C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Dec 30 [cited 2022 Nov 5];2021.12.26.474085. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.26.474085v2>
 87. Gowrisankar A, Priyanka TMC, Banerjee S. Omicron: a mysterious variant of concern. *Eur Phys J plus* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Nov 5];137(1):100. Available from: [/pmc/articles/PMC8743750/](#)

Anhang

Tabelle 1. Patienten und klinische Eskalationen/Komplikationen.

	Geschlecht	Alter	Nierenversagen	invasive Beatmung	ECMO	Tod
Patient1	m	71	ja	ja	nein	ja
Patient2	w	47	ja	ja	ja	ja
Patient3	m	74	ja	ja	nein	nein
Patient4	w	53	ja	ja	nein	ja
Patient5	m	70	ja	ja	nein	nein
Patient6	m	63	ja	ja	nein	ja
Patient7	m	47	nein	ja	nein	nein
Patient8	w	82	ja	ja	nein	nein
Patient9	w	54	ja	ja	nein	ja
Patient10	m	60	ja	ja	nein	nein
Patient11	m	68	nein	nein	nein	nein
Patient12	m	69	ja	ja	nein	nein
Patient13	m	82	nein	ja	nein	nein
Patient14	m	54	ja	ja	ja	nein
Patient15	m	79	ja	ja	nein	ja
Patient16	m	57	nein	ja	nein	nein
Patient17	m	51	ja	ja	nein	nein
Patient18	m	78	ja	nein	nein	nein
Patient19	m	48	ja	ja	ja	ja
Patient20	m	46	ja	ja	nein	nein
Patient21	m	69	ja	ja	nein	ja
Patient22	m	56	nein	nein	nein	nein
Patient23	m	72	nein	nein	nein	nein
Patient24	m	69	ja	ja	ja	ja
Patient25	w	71	ja	ja	nein	ja
Patient26	m	55	ja	ja	nein	ja
Patient27	m	66	ja	ja	nein	nein
Patient28	m	44	ja	ja	ja	ja
Patient29	m	62	nein	nein	nein	nein
Patient30	m	72	nein	ja	nein	ja
Patient31	w	69	nein	ja	nein	nein

Patient32	m	59	ja	ja	nein	nein
Patient33	m	73	ja	ja	nein	nein
Patient34	m	51	ja	ja	ja	ja
Patient35	m	54	ja	ja	ja	ja
Patient36	m	77	ja	ja	nein	ja
Patient37	m	75	nein	nein	nein	nein
Patient38	m	72	ja	nein	nein	ja
Patient39	m	68	ja	ja	nein	ja
Patient40	m	77	ja	ja	nein	ja
Patient41	m	75	ja	ja	nein	ja
Patient42	w	77	ja	ja	nein	ja
Patient43	m	58	nein	nein	nein	nein
Patient44	w	59	ja	ja	ja	ja
Patient45	m	65	ja	ja	ja	nein
Patient46	m	38	ja	ja	ja	ja
Patient47	m	74	nein	ja	nein	ja
Patient48	w	55	nein	ja	ja	nein
Patient49	w	29	ja	ja	ja	ja
Patient50	w	33	nein	ja	ja	nein
Patient51	w	54	ja	ja	nein	nein
Patient52	m	71	ja	ja	nein	ja
Patient53	m	75	nein	nein	nein	nein
Patient54	w	38	nein	ja	nein	nein
Patient55	m	79	nein	nein	nein	ja
Patient56	m	64	ja	ja	ja	ja
Patient57	m	89	keine Angaben	nein	nein	nein
Patient58	w	67	ja	ja	ja	ja
Patient59	m	73	ja	ja	nein	nein
Patient60	w	45	ja	ja	ja	ja
Patient61	m	74	ja	ja	nein	nein
Patient62	m	51	nein	ja	ja	ja
Patient63	w	68	nein	ja	ja	ja
Patient64	m	30	keine Angaben	ja	ja	ja

Tabelle 2. Bildgebung - Quantifizierung (Score) nach menschlicher Auswertung.

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
1	3
3	1
3	1
2	2,5
3	1,5
2,5	1
3	2,5
3	2
2	3
2	3
3	3
3	1,5
2	3
3	2
3	1,5
2,5	3
3	1
3	2,5
3	2,5
3	2,5
3	1
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
1,5	2,5
3	2
3	1
3	3
3	3
3	
3	

Tabelle 3. Bildgebung- Quantifizierung (Score) mittels KI-Software

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
25	66
59	26
42	39
33	42
66	44
36	17
73	52
41	30
45	64
26	51
61	68
61	53
33	59
58	44
41	34
52	55
42	29
40	47
51	59
58	46
45	28
49	50
60	65
37	53
52	54
34	40
43	45
44	23
51	52
34	57

Tabelle 4. KI-Muster und Gesamt-Score

Tod	%GGO	%Reticular	%Honeycombing	%Other	Gesamt-Score
ja	14	4	2	5	25
ja	54	3	0	2	59
nein	60	1	0	5	66
ja	30	1	1	10	42
nein	18	3	0	5	26
ja	22	4	0	7	33
nein	34	1	0	4	39
nein	33	4	1	4	42
ja	50	4	3	9	66
nein	36	1	0	7	44
nein	5	6	4	2	17
nein	38	3	1	10	52
nein	16	7	5	2	30
nein	48	3	2	11	64
ja	26	2	1	7	36
nein	38	3	3	7	51
nein	52	5	8	3	68
nein	50	1	0	2	53
ja	67	2	0	4	73
nein	52	2	0	5	59
ja	28	0	0	13	41
nein	31	4	1	8	44
nein	17	5	0	12	34
ja	27	4	1	13	45
ja	11	6	1	8	26
ja	33	6	18	4	61
nein	47	5	1	2	55
ja	37	6	6	12	61
nein	15	1	0	13	29
ja	18	2	0	13	33
nein	33	4	0	10	47
nein	56	0	0	3	59
nein	45	0	0	1	46

ja	technische Probleme bei der Auswertung				
ja	43	2	0	13	58
ja	23	2	0	16	41
nein	25	1	0	2	28
ja	38	1	0	13	52
ja	33	2	1	6	42
ja	32	1	0	7	40
ja	43	2	0	6	51
ja	55	0	0	3	58
nein	40	2	0	8	50
ja	32	2	0	11	45
nein	technische Probleme bei der Auswertung				
ja	10	1	0	38	49
ja	39	1	1	19	60
nein	48	1	4	12	65
ja	10	0	0	27	37
nein	26	1	0	26	53
nein	38	3	0	13	54
ja	44	0	0	8	52
nein	27	2	1	10	40
nein	36	2	0	7	45
ja	16	1	0	17	34
ja	24	3	1	15	43
nein	19	1	0	3	23
ja	14	2	0	28	44
nein	43	2	0	7	52
ja	20	2	1	28	51
nein	53	1	0	3	57
ja	Auswertung bei einseitigem Hämatothorax nicht sinnvoll				
ja	17	2	0	15	34
ja	Auswertung bei großem Pneumothorax nicht sinnvoll				

Tabelle 5. t-Test menschliche Lungenquantifizierung.

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>Nicht verstorben</i>
Mean	2,742424242	2,27419355
Variance	0,267518939	0,63064516
Observations	33	31
Hypothesized Mean Difference	0	
df	51	
t Stat	2,775994105	
P(T<=t) one-tail	0,00383817	
t Critical one-tail	1,67528495	
P(T<=t) two-tail	0,00767634	
t Critical two-tail	2,00758377	

Tabelle 6. t-Test KI-Lungenquantifizierung.

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>Nicht verstorben</i>
Mean	46,4	46,4
Variance	142,731034	181,834483
Observations	30	30
Pooled Variance	162,282759	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	58	
t Stat	0	
P(T<=t) one-tail	0,5	
t Critical one-tail	1,67155276	
P(T<=t) two-tail	1	
t Critical two-tail	2,00171748	

Tabelle 7. CRP-Werte [mg/l].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
186	412
473	96
299	302
419	475
165	267
310	139
297	329
399	201
269	394
78	237
410	367
334	156
20	381
374	191
296	266
366	131
134	435
293	54
411	200
334	413
270	40
422	161
475	432
395	295
218	356
268	530
39	120
353	122
355	221
218	373
311	270
300	
372	

Tabelle 8. Leukozyten-Werte [/nl].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
13	11,7
19,9	21,5
30,7	46
10,9	15,6
16,2	39,2
37,1	15,1
37,7	25,5
17,2	15,4
21,4	30
12,5	15,5
12,2	23,6
20,6	13,5
11,2	18,3
22	12,6
47,5	21
25,6	31,6
11,5	13,1
21,7	13,4
20,3	13,8
35,8	18,5
12	14,2
26	17,6
22,2	27,1
18,4	16,3
21,4	23,5
21,5	29,6
12,3	12,6
21,7	12,4
32,1	31,4
36,2	15,3
18,9	20,6
16,1	
30,4	

Tabelle 9. Thrombozyten-Werte [n].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
216	101
98	69
104	150
1	198
54	275
9	159
150	108
91	193
119	53
139	292
92	276
36	238
133	132
67	247
47	79
29	218
34	231
47	262
82	197
78	207
31	82
63	222
95	100
254	87
69	138
34	37
125	94
67	206
21	80
118	154
79	6
98	
71	

Tabelle 10. Lymphozyten-Werte [/nl].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
12,2	4,3
6,7	28,9
4	2,9
0,7	4,3
2	3,1
2	3,5
4,4	2
2,5	4,8
4,1	3,8
3,6	6,9
2,8	3,8
5,1	4,1
5,8	4,4
6,7	9,8
6,1	2
7	3,5
3,6	3,1
2,1	11,2
5	7,6
6,5	5,4
6,1	13,6
3,2	3,7
1,7	5,6
31,2	3,1
7,3	10,3
7,6	17,1
13	14,6
9,5	2,7
14,5	5
5,8	2,5

Tabelle 11. LDH-Werte [U/l].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
4251	621
1703	423
3139	396
2329	734
24522	579
13710	452
10232	732
764	829
4834	1199
1031	681
43830	1444
1595	735
1067	1070
941	860
660	865
654	5173
2456	422
5247	468
790	755
922	705
786	552
1471	679
5872	1165
14344	6623
3311	600
1417	647
1324	399
4004	792
5668	277
2216	592
985	795
1178	
1604	

Tabelle 12. D-Dimer-Werte [mg/l].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
15,49	11,04
87,78	9,35
6,16	1,3
29,26	10,16
13,62	2,73
25,08	0,57
27,8	120,04
128	13,06
11,53	25,47
2,73	7,63
28,63	65,41
7	1,81
32,19	7,23
2,24	28,5
10,9	1,69
3,04	75,63
128	1,42
0,88	2,42
5,04	5,08
1,79	2,65
4,54	10,07
16,71	97,67
7,17	7,14
4,15	126,53
1,73	4,04
73	21,48
7,46	2,08
37,37	1,48
84,55	1,31
28,18	2,74
35,36	15,07
92,56	

Tabelle 13. Ferritin-Werte [ng/ml].

Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
1906	3067
883	352
483	643
359579	2794
1782	315
4633	673
1569	4589
4147	1438
2190	2823
814	5337
3212	2060
6030	955
1426	2837
2104	3346
1216	452
1983	2941
199	1067
2966	1043
1292	3995
33473	997
2462	1148
9485	400
10036	2628
6172	
935	
595	
2363	
4563	

Tabelle 14. t-Test CRP-Werte.

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	298,8787879	269,8709677
Variance	13349,29735	17298,64946
Observations	33	31
Pooled Variance	15260,27418	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	62	
t Stat	0,938818752	
P(T<=t) one-tail	0,175733468	
t Critical one-tail	1,669804163	
P(T<=t) two-tail	0,351466936	
t Critical two-tail	1,998971517	

Tabelle 15. t-Test Leukozyten-Werte

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	22,24848485	20,5
Variance	85,25007576	72,53933333
Observations	33	31
Pooled Variance	79,09971652	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	62	
t Stat	0,785999445	
P(T<=t) one-tail	0,217430786	
t Critical one-tail	1,669804163	
P(T<=t) two-tail	0,434861573	
t Critical two-tail	1,998971517	

Tabelle 16. t-Test Thrombozyten-Werte

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	83,36363636	157,7741935
Variance	2997,426136	6232,647312
Observations	33	31
Hypothesized Mean Difference	0	
df	53	
t Stat	-4,355411944	
P(T<=t) one-tail	3,05684E-05	
t Critical one-tail	1,674116237	
P(T<=t) two-tail	6,11368E-05	
t Critical two-tail	2,005745995	

Tabelle 17. t-Test Lymphozyten-Werte.

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	6,426666667	6,586666667
Variance	32,95581609	33,26602299
Observations	30	30
Pooled Variance	33,11091954	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	58	
t Stat	-0,107691144	
P(T<=t) one-tail	0,457306182	
t Critical one-tail	1,671552762	
P(T<=t) two-tail	0,914612364	
t Critical two-tail	2,001717484	

Tabelle 18. t-Test LDH-Werte.

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	5116,87879	1040,77419
Variance	74015671,7	1781271,31
Observations	33	31
Hypothesized Mean Difference	0	
df	34	
t Stat	2,68749375	
P(T<=t) one-tail	0,00553123	
t Critical one-tail	1,69092426	
P(T<=t) two-tail	0,01106246	
t Critical two-tail	2,03224451	

Tabelle 19. t-Test D-Dimer-Werte.

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	29,998125	22,0258065
Variance	1339,32758	1263,39378
Observations	32	31
Pooled Variance	1301,98309	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	61	
t Stat	0,87673336	
P(T<=t) one-tail	0,19203561	
t Critical one-tail	1,67021948	
P(T<=t) two-tail	0,38407123	
t Critical two-tail	1,99962358	

Tabelle 20.t-Test Ferritin-Werte.

t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances		
	<i>verstorben</i>	<i>nicht verstorben</i>
Mean	16732,0714	1995,65217
Variance	4554240396	2140909,78
Observations	28	23
Hypothesized Mean Difference	0	
df	27	
t Stat	1,15515104	
P(T<=t) one-tail	0,1290748	
t Critical one-tail	1,70328845	
P(T<=t) two-tail	0,2581496	
t Critical two-tail	2,05183052	