

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital

Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie

**Klinische Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung –
Ergebnisse aus einer Fieberambulanz in Stuttgart**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Trübner, Frank Georg

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1.Berichterstatter: Professor Dr. W. G. Zoller

2.Berichterstatter: Professor Dr. C. Grasshoff

Tag der Disputation: 13.07.2022

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Kurt und Magdalene Trübner und meinen beiden Geschwistern Ellen und Isabell Trübner.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in das Thema	1
1.2 SARS-CoV-2 und die COVID-19-Pandemie	1
1.2.1 Epidemiologie	1
1.2.2 Übertragungsweg und Schutzmaßnahmen	2
1.2.2.1 Tröpfcheninfektion	2
1.2.2.2 Aerogene Übertragung und Kontaktinfektion	2
1.2.2.3 Weitere Übertragungswege	3
1.2.2.4 Superspreading Events	3
1.2.2.5 Inkubationszeit	4
1.2.2.6 Schutzmaßnahmen	4
1.2.3 Testverfahren	5
1.2.3.1 Hintergrund	5
1.2.3.2 Probengewinnung	5
1.2.3.3 Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion	6
1.2.3.4 Antigenschnelltests	6
1.2.3.5 Antikörpertests	7
1.2.3.6 Weitere Verfahren	7
1.2.3.7 Limitationen der Testungen	8
1.2.4 Therapie	8
1.2.5 Impfungen	9
1.2.6 Globale Auswirkungen	9
1.3 Virologie von SARS-CoV-2	10
1.4 Pathogenese von COVID-19	11
1.5 Aktuelle Studien zur Fragestellung	12
1.6 Ziel und Fragestellung der Studie	13

2	Material und Methoden	15
2.1	Patientenkollektiv	15
2.1.1	Standort und Zeitraum	15
2.1.2	Charakteristika der Patienten	15
2.1.3	Einschlusskriterien und Testindikation	15
2.2	Retrospektive Datenerhebung	16
2.2.1	Anamnesebogen	16
2.2.2	Nasen-Rachen-Abstrich und weitere Untersuchungen	18
2.3	Definition der Risikofaktoren	18
2.4	SARS-CoV-2-Testung	21
2.5	Ethik	21
2.6	Auswertung der Daten	22
2.7	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Demographische Merkmale	26
3.2.1	Alter und Geschlecht	26
3.2.2	Vorerkrankungen	26
3.2.3	Medikation	26
3.2.4	Body-Mass-Index	28
3.3	Symptome als Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung	30
3.3.1	Häufigkeiten aller Symptome	30
3.3.2	Signifikante Symptome	30
3.3.3	Symptombeginn und Krankheitsgefühl	35
3.4	Vitalparameter	37
3.4.1	Systolische und diastolische Blutdruckwerte	37
3.4.2	Herzfrequenz	37
3.4.3	Sauerstoffsättigung	37
3.4.4	Körpertemperatur zuhause und in der Fieberambulanz	38
3.5	Risikomodell	41
4	Diskussion	44
4.1	Diskussion der Ergebnisse	44
4.1.1	Risikomodelle	44

4.1.2	Body-Mass-Index	45
4.1.3	Anosmie und Ageusie	46
4.1.4	Erhöhte Körpertemperatur und Gliederschmerzen	47
4.1.5	Respiratorische Symptomatik.....	48
4.1.5.1	Husten.....	48
4.1.5.2	Ruhe-und Belastungsdyspnoe	48
4.1.6	Gastrointestinale Symptomatik.....	49
4.1.7	Vorerkrankungen.....	50
4.1.8	ACE-Inhibitoren	50
4.1.9	Individuelles Krankheitsempfinden.....	51
4.1.10	Vitalparameter	51
4.1.11	Sozial-demographische Faktoren	51
4.2	Diskussion der Methodik	52
4.2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	52
4.2.2	Vergleich der Positivquote.....	53
4.2.3	Testungen	54
4.2.4	Dokumentation der Anamnese.....	55
4.2.5	Auswertung der Daten.....	56
4.3	Ausblick	56
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis.....	59
7	Eigenanteilserklärung	69
8	Liste der Veröffentlichungen	71
8.1	Wissenschaftliche Veröffentlichung	71
8.2	Posterbeiträge	71
	Danksagung	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einschlusskriterien und Testindikation.....	16
Abbildung 2. Anamnesebogen der Fieberambulanz.....	17
Abbildung 3. Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	25
Abbildung 4. Häufigkeitsverteilung des BMI	29
Abbildung 5. Häufigkeitsverteilung der Symptome	33
Abbildung 6. Odds Ratio und Konfidenzintervalle der Symptome	34
Abbildung 7. Verteilung der Angabe "subjektives Krankheitsgefühl"	36
Abbildung 8. AUROC-Kurve des Risikomodells	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Analyse der fehlenden Daten.....	20
Tabelle 2. Demographische Merkmale und Vorerkrankungen.....	27
Tabelle 3. Logistische Regression für den BMI als Risikofaktor	28
Tabelle 4. Logistische Regression für die Symptome als Risikofaktoren	32
Tabelle 5. Symptombeginn und subjektives Krankheitsgefühl.....	35
Tabelle 6. Logistische Regression für die Vitalparameter als Risikofaktoren ...	39
Tabelle 7. Parameter für das multivariate Risikomodell.....	42
Tabelle 8. Prozentualer Anteil positiv getesteter Patienten	53

Abkürzungsverzeichnis

ACE.....	angiotensin converting enzyme
AHT.....	arterielle Hypertonie
AT II.....	Angiotensin II
AUC.....	area under the ROC curve
BMI.....	Body-Mass-Index
COPD.....	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19.....	Coronavirus Disease 2019
CT.....	Computertomographie
EKG.....	Elektrokardiogramm
EMA.....	European Medicines Agency
FFP.....	filtering face piece
hACE.....	menschliches Angiotensin Konvertierendes Enzym
HIV.....	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG.....	Immunglobulin G
IgM.....	Immunglobulin M
IQA.....	Interquartilsabstand
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
KI.....	Konfidenzintervall
LAMP.....	loop mediated isothermal amplification
LOD.....	limit of detection
MERS-CoV.....	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
mmHg.....	Milimeter Quecksilbersäule
mRNA.....	messenger ribonucleic acid
NI.....	Niereninsuffizienz
OR.....	Odds Ratio
PCR.....	Polymerase-Kettenreaktion
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI.....	Robert Koch-Institut

RNA	ribonucleic acid
RNS	Ribonukleinsäure
ROC	receiver operating characteristic
RT	Reverse Transkriptase
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
ssRNA	single-stranded Ribonukleinsäure
STIKO	Ständige Impfkommission
VOC	variant of concern
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Am 31. Dezember 2019 kamen erstmalig Meldungen aus China über eine Häufung von Pneumonien – damals noch unklarer Genese. Später stellte sich heraus, dass es sich um ein neues Virus der Coronavirus-Gruppe handelte: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) (Zhu et al., 2020).

Patienten mit der Erkrankung Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), präsentieren sich häufig mit Fieber, Husten und Atemnot 2–14 Tage nach Exposition (Guan et al., 2020). In Studien aus Hongkong und Wuhan wurden bereits früh weitere Symptome, z. B. neurologische Defizite wie Geruchs- und Geschmacksverlust (Anosmie und Ageusie), aber auch gastrointestinale Beschwerden beschrieben (Wong et al., 2020) (Mao et al., 2020).

Aufgrund der weltweiten Ausbreitung von COVID-19 deklarierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch am 11. März 2020 als Pandemie (World Health Organization, 2020b). Der erste bestätigte COVID-19-Fall in Deutschland trat am 27.01.2020 auf (Rothe et al., 2020). Anfang April 2020, zu Beginn dieser Studie, gab es bereits knapp 100.000 bestätigte Fälle in Deutschland (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021).

1.2 SARS-CoV-2 und die COVID-19-Pandemie

1.2.1 Epidemiologie

Bis heute wird unser Leben von der Auswirkung der Pandemie bestimmt. Mit rund 180 Millionen bestätigten Fällen und rund 3,9 Millionen Toten hat die COVID-19-Pandemie bereits zum jetzigen Zeitpunkt (Juli 2021) ein verheerendes Ausmaß angenommen (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021).

Es ist bisher noch keineswegs eindeutig, welche gesundheitlichen und wirtschaftlichen Schäden die Pandemie nach sich ziehen wird. Das Institut für Wirtschaftsforschung sprach bereits zu Beginn der Einschränkungen des öffentlichen Lebens (März 2020) in Deutschland von einem Schaden in Höhe von einer halben Billion Euro, wenn die Wirtschaft für 2 Monate still stehen würde (Amerland, 2020).

Vermehrte Berichte über psychische Auswirkungen (Pfefferbaum & North, 2020), gesundheitliche Langzeitfolgen nach einer durchgemachten Infektion, auch „Long-Covid-Syndrom“ genannt (Halpin et al., 2021), aber auch Komplikationen durch Impfungen gegen SARS-CoV-2 machen eine absolute Abschätzung der Schäden nahezu unmöglich. Impfkomplicationen wie Sinusvenenthrombosen nach einer Impfung mit dem COVID-19-Vakzin der Firma AstraZeneca (Wolf et al., 2021) oder Myokarditiden nach einer Impfung mit dem Vakzin Comirnaty der Firma Biontech sind in breiter Öffentlichkeit bekannt geworden (Abu Mouch et al., 2021).

1.2.2 Übertragungsweg und Schutzmaßnahmen

1.2.2.1 Tröpfcheninfektion

Als Hauptübertragungsweg gilt die Tröpfcheninfektion. Hierbei ist zu beachten, dass die Übertragung meist nur über kurze Distanzen erfolgt (Guo et al., 2020). Beim Niesen, Husten und Sprechen gelangen infektiöse Partikel in Form von Sekreten auf die Schleimhaut bzw. in den Respirationstrakt einer anderen Person. Dort können die Viruspartikel in Zellen eindringen und sich vermehren.

1.2.2.2 Aerogene Übertragung und Kontaktinfektion

Als zwei weitere Übertragungswege sind die aerogene Übertragung und Kontaktinfektion beschrieben worden. Bei der aerogenen Übertragung geht man davon aus, dass schon die beim Atmen gebildeten Aerosole einer infizierten Person ausreichen, um eine andere Person anzustecken (Tang et al., 2020) (Lednicky et al., 2020).

Ein Aerosol ist ein heterogenes Gasgemisch aus Luft zusammen mit Partikeln, die flüssig oder fest sein können, worunter auch Viruspartikel wie SARS-CoV-2 enthalten sein können. Die Größe ist nicht genau definiert, wird aber zwischen ca. 1 Nanometer und 100 Mikrometer angegeben. Im Gegensatz zu Tröpfchen, die wesentlich größer sind, werden Aerosole hauptsächlich durch die Brownsche Molekularbewegung und Diffusion bewegt. Diese hindern die Partikel daran abzusinken. Mit steigender Größe nimmt der Effekt der Gravitationskraft zu und die Tröpfchen fallen schneller zu Boden (Gesellschaft für Aerosolforschung, 2021). Die daraus resultierende Akkumulation der Aerosole in geschlossenen Räumen bergen daher ein hohes Ansteckungsrisiko. Auf Intensivstationen mit nicht-invasiv beatmeten COVID-19-Patienten ist daher besondere Vorsicht geboten, Schutzbekleidung muss getragen und spezielle Schutzmaßnahmen eingehalten werden.

Zudem sind Infektionen über kontaminierte Oberflächen zum jetzigen Zeitpunkt nicht auszuschließen. In Studien konnte Virus-Ribonukleinsäure (RNS; englisch RNA für *ribonucleic acid*) auf Oberflächen nachgewiesen werden und daher wird vermutet, dass hierüber eine Kontaktübertragung möglich ist (Harrison et al., 2020;) (Ong, Tan, Chia, et al., 2020).

1.2.2.3 Weitere Übertragungswege

Obwohl Virus-RNA auch in Stuhlproben isoliert werden konnte, wird eine fäkal-orale Übertragung noch in Frage gestellt (Ding & Liang, 2020). Vertikale Transmissionen sind bisher wenig untersucht worden. In der Literatur gibt es Fallberichte von möglichen Übertragungen in utero von Mutter zu Kind, jedoch ließ sich bisher nicht feststellen, ob dies eine besondere Gefährdung für das Kind darstellt (Dong et al., 2020).

1.2.2.4 Superspreading Events

Eine hohe Relevanz bei der COVID-19-Pandemie ist die Ansteckung bei sogenannten „superspreading events“, also Großveranstaltungen mit vielen ungeschützten Personen. Da die individuelle Infektiosität bei verschiedenen Personen sehr unterschiedlich sein kann, sind Einzelne mitunter sehr viel

infektiöser als andere. Für solche Personen wurde der Begriff Superspreader geprägt. Wenn außerdem die äußeren Begleitumstände (wie beispielsweise eine Veranstaltung in Räumen mit wenig Frischluftzufuhr) gegeben sind und viele ungeschützte Exponierte zusammen auf solche „Superspreader“ treffen, kann dies dazu führen, dass überdurchschnittlich viele Personen infiziert werden. Als ein prominentes Beispiel in Deutschland wurde eine Karnevalveranstaltung in Heinsberg öffentlich bekannt, die den ersten Massenausbruch in einer Gemeinde in Deutschland darstellte (Streeck et al., 2020).

1.2.2.5 Inkubationszeit

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass die Inkubationszeit, also die Zeitspanne zwischen der Ansteckung und der Entwicklung der Symptome eines Patienten, im Median bei 6 Tagen liegt (Dhouib et al., 2021). In den von Dhouib et al. untersuchten Quellen wurde eine Inkubationszeit von 14 Tagen nicht überschritten, weswegen eine Quarantänezeit von maximal 14 Tagen nach Kontakt zu einem COVID-Fall ausreichend und nachvollziehbar ist.

1.2.2.6 Schutzmaßnahmen

Aufgrund der Erkenntnisse zu Übertragungswegen gibt es seit Beginn der Pandemie Schutzmaßnahmen, die sowohl für das öffentliche Leben, aber auch insbesondere im Gesundheitswesen und in der Patientenversorgung gelten (Chu et al., 2020). Allgemein wird auf ein Abstandsgebot von 1,5 Metern hingewiesen, das zu allen Personen eingehalten werden soll. Zudem wird in geschlossenen Räumen regelmäßiges Lüften empfohlen, um einen kontinuierlichen Luftaustausch zu garantieren und der Akkumulation von Viruspartikeln entgegenzuwirken. Regelmäßige Hände- und Flächendesinfektion gelten auch als wirksame Maßnahmen. In geschlossenen Räumen des öffentlichen Lebens, im öffentlichen Nahverkehr und an Orten an denen eine große Menschenmenge unter freiem Himmel zusammenkommt, wie beispielsweise in Stadtzentren, besteht eine Maskenpflicht. Dabei wurde für Deutschland beschlossen, dass nur noch medizinische Masken, teilweise sogar nur filtering face piece (FFP)-2 Masken erlaubt sind (Deutscher Bundestag, 2021). Während die medizinischen

Gesichtsmasken hauptsächlich dem Schutz anderer dienen, bieten FFP-2 Masken zusätzlich Schutz für den Träger. Bei FFP-2 Masken wird verhindert, dass Viruspartikel eingeatmet werden. Es konnte erfolgreich gezeigt werden, dass dadurch eine Ansteckung verhindert werden kann (Ong, Tan, Sutjipto, et al., 2020). Diese Masken sind im Krankenhaus und besonders auf COVID-Stationen, Intensivstationen und in OP-Bereichen notwendig, um Ansteckungen des Krankenhauspersonals zu vermeiden. Bei Operationen an COVID-19-Patienten wurden sogar FFP-3 Masken empfohlen, die einen noch besseren Schutz als FFP-2 Masken bieten (Ärzteblatt, 2020b).

Zu Beginn der Pandemie gab es weltweit und so auch in Deutschland einen Mangel an Schutzbekleidung und Masken in Krankenhäusern (Ärzteblatt, 2020a). Dies führte zu massenhaften Ansteckungen und Infektionsclustern in Krankenhäusern. So waren rund ein Fünftel der Infizierten in Italien, das 2020 besonders stark von der Verbreitung des Coronavirus betroffen war, Arbeitende im Gesundheitswesen (Lancet, 2020).

1.2.3 Testverfahren

1.2.3.1 Hintergrund

Es ist notwendig, potenziell Infizierte frühzeitig zu identifizieren und zu isolieren (Li et al., 2020), um eine weitere Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu verlangsamen und die Entstehung neuer Virusvarianten durch Spontanmutation zu verhindern. Diese Isolierung ist nur möglich, wenn durch entsprechende Parameter eine frühzeitige Erkennung von Erkrankten ermöglicht wird. Dabei ist wichtig, besonders die mild verlaufenden Fälle zu entdecken, da Infizierte sonst meist unbemerkt Personen in Ihrem Umfeld anstecken und somit zur Verbreitung des Virus beitragen. Schließlich ist es essentiell, Risikogruppen für eine Infektion zu identifizieren, um diese priorisiert zu impfen.

1.2.3.2 Probengewinnung

Die Mehrheit der molekularen Testmethoden basiert auf der Entnahme von Sekreten aus dem Respirationstrakt. Vorzugsweise erfolgt die Probengewinnung

aus den oberen Atemwegen mithilfe eines Nasopharynx-Abstrichs und/oder eines Oropharynx-Abstrichs. Proben aus den tiefen Atemwegen haben hauptsächlich bei hospitalisierten Patienten eine Bedeutung. Ferner besteht auch die Möglichkeit des Virusnachweises im Speichel eines Patienten. Hierbei ergibt sich insgesamt kein einheitliches Bild im Hinblick auf die Sensitivität im Vergleich zu Nasopharynx-Abstrichen. Im Gegensatz dazu scheint Rachenspülwasser weniger geeignet zur Probengewinnung zu sein. Bei letzteren beiden Verfahren besteht zudem die Gefahr der Aerosolbildung, die entsprechend berücksichtigt werden muss. Daher bleibt der Nasopharynx-Abstrich die Methode der Wahl (Robert Koch-Institut, 2021c).

1.2.3.3 Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

Die primäre Labordiagnostik basiert immer noch auf molekularen Techniken wie der Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) (Ravi et al., 2020). Dabei wird Virus-RNA, die aus Sekreten des oberen oder unteren Respirationstrakt isoliert wurde, mit einer Reversen Transkriptase (RT) in komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA; englisch für *complementary DNA*) umgeschrieben und mittels Polymerase-Kettenreaktion-Verfahren (PCR) amplifiziert. Dieses Verfahren ist weitgehend gut etabliert, erfordert jedoch eine teure Laborausrüstung. Außerdem ergeben sich im Vergleich zu Verfahren wie den Antigentests längere Wartezeiten bis zum Erhalt des Befunds. Gründe dafür sind der Transport der Proben und die langen Zykluszeiten einer PCR-Maschine (Mina et al., 2020).

Insgesamt stellen die PCR-basierten Verfahren jedoch weiterhin aufgrund ihrer sehr hohen Werte bezogen auf Sensitivität und Spezifität den Gold-Standard in der SARS-CoV-2-Diagnostik dar (Robert Koch-Institut, 2021c).

1.2.3.4 Antigenschnelltests

Neben dieser fortschrittlichen Technik haben sich noch weitere Diagnostikmethoden im Alltag, aber auch im Krankenhaus etabliert. So bieten Antigentests die Möglichkeit, in kurzer Zeit ein SARS-CoV-2-Antigen in Nasopharynx-Abstrichen nachzuweisen. Die Mehrheit der verwendeten Tests

weist als Antigen das virale Nukleokapsid-Protein nach (Robert Koch-Institut, 2021c). Dieses bindet an monoklonale Antikörper, die auf der Testmembran fixiert sind. Dieser Antikörper-Antigenkomplex wird über einen weiteren Antikörper, der einen Farbstoff gebunden hat, sichtbar gemacht und ist oft bereits nach 15 Minuten aussagekräftig. Allerdings ist die Sensitivität dieser Tests nicht einheitlich. In einer Studie aus Belgien wurden Schnelltests und RT-PCR hinsichtlich ihrer Sensitivität verglichen und festgestellt, dass die verwendeten Antigentests nur eine Sensitivität von 30,2 % aufweisen und somit deutlich schlechter als RT-PCR-Tests sind (Schohy et al., 2020). Dabei unterscheidet sich die Sensitivität zwischen den verschiedenen Testkits deutlich. In einer Studie aus Italien wiesen die verwendeten Antigentests eine Sensitivität von 68,7 % auf (Leli et al., 2021). Schließlich zeigte auch eine Analyse der WHO eine sehr große Heterogenität hinsichtlich dieser Tests: So variierte die Sensitivität innerhalb von 10 Studien von 0 % bis 94 %. Die WHO empfahl daher in ihrem Bericht zur Verwendung von Antigenschnelltests, dass diese mindestens eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 97 % aufweisen sollten (World Health Organization, 2020a).

1.2.3.5 Antikörpertests

Antikörpertests wurden bereits früh etabliert. Böger et al. zeigten, dass der kombinierte Nachweis von Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin G (IgG) eine Sensitivität von 84,5 % und eine Spezifität von 91,6 % hat. Somit ist er sowohl dem RT-PCR-Test (Sensitivität: 97,2 %), als auch neueren Verfahren deutlich unterlegen. Darüber hinaus ist die Aussagekraft eines Antikörpertests für die Akut-Diagnostik unbrauchbar (Böger et al., 2021).

1.2.3.6 Weitere Verfahren

Park et al. haben mit der Einführung der Schleifen-vermittelten isothermalen Amplifikation (LAMP; englisch für *loop mediated isothermal amplification*) in Kombination mit einer RT ein weiteres Verfahren etabliert, mit dem ein sicherer Nachweis gelingen kann. Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber dem RT-PCR

besteht darin, dass isotherm gearbeitet werden kann. Zudem ist dieses Verfahren deutlich schneller (Park et al., 2020).

1.2.3.7 Limitationen der Testungen

Eine schlechtere Sensitivität kann bei allen Verfahren natürlich auch an der teils laienhaften Durchführung der Abstriche liegen. Trotz größter Sorgfalt kann es, wie bei allen Untersuchungen im Klinikalltag, zu Verwechslungen kommen. Für den behandelnden Arzt ist es bei allen Testmöglichkeiten daher immer noch unverzichtbar, eine individuelle Fallabwägung mit simplen Methoden vorzunehmen, um festzustellen, welcher Patient aufgrund der Anamnese und vorliegenden Risikofaktoren ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweist.

Aufgrund der schwachen Aussagekraft sind andere Methoden (Stuhlproben, Blutentnahmen etc.) als der Nachweis von Virusmaterial aus respiratorischen Sekreten nicht etabliert worden (Böger et al., 2021).

Die Entscheidung, ob ein Patient isoliert werden muss und eine Quarantäne angeordnet werden soll, muss vom Arzt sofort getroffen werden. Dies kann mitunter für den behandelnden Arzt schwierig sein, da andere Krankheiten ein ähnliches klinisches Bild wie eine SARS-CoV-2-Infektion präsentieren.

1.2.4 Therapie

Da die Erkrankung noch recht neu ist, gibt es erst wenige etablierte Therapieoptionen. Grundsätzlich erhalten die Patienten bei Bedarf eine Sauerstoffgabe, eine Flüssigkeitstherapie und eine Antibiotikatherapie.

Als erstes Medikament, welches direkt das Coronavirus angreift, erhielt Remdesivir am 03. Juli 2020 eine bedingte Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), nachdem es bereits zuvor in den USA zugelassen worden war (Eastman et al., 2020). Auch antiviral wirksame monoklonale Antikörper wurden zur Therapie zugelassen. Beispielhaft ist dabei der Antikörper Sotrovimab zu nennen (US-National Institutes of Health, 2021).

Im Rahmen der RECOVERY Studie konnte gezeigt werden, dass das Glukokortikoid Dexamethason einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Patienten hat (Horby et al., 2021). Ende 2020 entschied die EMA daher, dass Dexamethason in die Behandlung von Patienten unter Sauerstofftherapie miteinbezogen werden sollte (Czarska-Thorley, 2020). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Antikörper Tocilizumab in Kombination mit Dexamethason die Mortalität verringern kann (Abani et al., 2021).

1.2.5 Impfungen

In Deutschland sind bisher vier Vakzine zugelassen. Als erstes Vakzin wurde Comirnaty der Firma BioNTech am 21.12.2020 zugelassen. Dieser Impfstoff basiert auf einer neuartigen messenger-RNA-Technik (englisch mRNA für *messenger ribonucleic acid*) und wird seit dem 27.12.2020 in Deutschland geimpft. Am 06.01.2021 erhielt das COVID-19-Vakzine Spikevax der Firma Moderna, auch ein mRNA-Impfstoff, eine Zulassung in Deutschland. Danach wurden am 29.01.2021 noch Vaxzevria (AstraZeneca) und am 11.03.2021 COVID-19-Vaccine Janssen (Johnson & Johnson) zugelassen (Gesundheit, 2021).

1.2.6 Globale Auswirkungen

Trotz aller inzwischen eingesetzten Verfahren ist es immer noch wichtig (auch aus Umweltgründen) ressourcenschonend zu arbeiten (Shakil et al., 2020). Die Menge an Plastikmüll und infizierten Materialien, die täglich durch Testungen und Einhaltung der Hygienemaßnahmen anfallen, ist eine nicht zu vernachlässigende Folge der Pandemie.

Besonders zu Beginn der Pandemie in Deutschland, aber auch heute noch in Ländern mit einer schlechteren medizinischen Versorgung, sind Ärzte auf simple Verfahren angewiesen, um Patienten mit einer Covid-Infektion zu detektieren und die wenigen Ressourcen wie Masken, Handschuhe, Schutzkittel und Testkits, die zur Verfügung stehen, sinnvoll einzusetzen (Emanuel et al., 2020). Auch in

Ländern, in denen radikale Maßnahmen, wie die totale Einschränkung des öffentlichen Lebens, aufgrund sozial-politischer Gründe nicht möglich sind, ist eine schnelle Abschätzung des Arztes, ob ein Patient infiziert ist, weiterhin oberste Priorität.

Darüber hinaus kann Wissen, das aus der jetzigen Zeit über den Verlauf einer Pandemie gewonnen wird, sehr nützlich für die Zukunft sein. Aufgrund der Globalisierung der Welt, dem stetigen Bevölkerungswachstum und der übermäßigen Nutzung von Medikamenten, die die Entstehung weiterer resistenter Bakterienstämme oder Virusvarianten fördert, ist es sehr wahrscheinlich, dass die COVID-19-Pandemie nicht die letzte Pandemie der Menschheit sein wird.

Die Auseinandersetzung mit der Pandemie als globales Problem sollte uns somit dazu anregen, unseren Gesundheitssektor, die Politik, die Bildung aber auch unser normales Verständnis von Hygiene zu verändern (Gudi & Tiwari, 2020).

1.3 Virologie von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 stammt aus der Familie der Coronaviren und ist ein behülltes positives single-stranded Ribonukleinsäure-(ssRNA-)Virus. Das Virus hat eine Größe von 50–200 Nanometern und besitzt eine unsegmentierte RNA. Bekannte Vertreter der Familie sind das Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV) und SARS-CoV (Kumar & Al Khodor, 2020).

Seit Dezember 2020 ist bekannt, dass besorgniserregende Varianten (englisch VOC für *variant of concern*) aufgetreten sind, die durch Mutationen im Spikeprotein gekennzeichnet sind. Wichtige Varianten sind die Alpha-Variante (B.1.1.7), die im Vereinigten Königreich erstmals entdeckt wurde, die Beta-Variante (B.1.351), die in Südafrika zum ersten Mal nachgewiesen wurde, die Gamma-Variante (P.1), von der erstmalig in Brasilien berichtet wurde und die Delta-Variante (B.1.617.2), die in Indien das erste Mal in Erscheinung getreten ist. (Public Health England, 2021). Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft noch weitere Varianten gefunden werden.

Merkmale des SARS-CoV-2 sind die RNA, das Nukleokapsid-Protein, die Hämagglutinin-Esterase, das Matrixprotein, das Envelope-Protein und das Spike-Protein. SARS-CoV-2 tritt in menschliche Zellen mithilfe der Domäne B der Untereinheit des Spikeproteins S1 über das ubiquitär exprimierte menschliche Angiotensin-konvertierendes-Enzym-2 (hACE, englisch für *human angiotensin converting enzyme-2*) durch die Zellmembran ein. Diese Bindung wird über die Anwesenheit weiterer Proteine stabilisiert. Nach Invasion durch Endozytose oder Membranfusion wird die Nukleinsäure aus dem Endosom ins Zytoplasma freigesetzt, translatiert, repliziert und transkribiert. Beim sogenannten Assembly werden die einzelnen Virusbestandteile zusammengesetzt und dann mittels Exozytose freigesetzt, um weitere Zellen zu infizieren (Samudrala et al., 2020).

1.4 Pathogenese von COVID-19

Da bis heute die Pathogenese einer SARS-CoV-2-Infektion noch nicht ganzheitlich verstanden ist, wird bei der Erklärung der Pathomechanismen auch auf Erkenntnisse zurückgegriffen, die bei der Untersuchung von MERS-CoV oder SARS-CoV gewonnen wurden. Man geht davon aus, dass SARS-CoV-2 über den hACE2-Rezeptor besonders Typ-II-Pneumozyten befällt, da diese besonders viel hACE2 exprimieren. Eine darauffolgende Herunterregulierung der hACE2-Rezeptoren führt zu einer erhöhten Produktion von Angiotensin II (AT II). AT II kann die Gefäßpermeabilität der Lungengefäße erhöhen und somit zu einem Lungenschaden führen (Samudrala et al., 2020).

Eine überschießende Immunantwort auf SARS-CoV-2 führt weiterhin zu einem Zytokinsturm. In diesem Stadium kann man keineswegs mehr nur von einer Atemwegserkrankung sprechen, wie der Name (severe acute respiratory syndrome) anfangs vermuten lässt. Dabei bleibt weiterhin Bestandteil aktueller Forschungen, welche Faktoren im Einzelnen für die Heterogenität des Krankheitsbildes ursächlich sind. So können das Virus selbst, die überschießende Immunantwort, aber auch die Hyperkoagulabilität des Blutes

und daraus resultierende Thrombosen die Ursachen für die vielen verschiedenen Symptome von COVID-19-Patienten sein (Fotuhi et al., 2020).

1.5 Aktuelle Studien zur Fragestellung

Aufgrund der hohen Brisanz des Themas werden seit Beginn des SARS-CoV-Ausbruchs in Wuhan, China viele Studien zum SARS-CoV-2-Virus und der COVID-19-Pandemie veröffentlicht. Viele dieser Studien beschäftigen sich auch mit der Symptomatik von infizierten Patienten. Es gibt somit eine gute Datenlage zu den Charakteristika der bislang positiv getesteten Patienten.

Häufige Symptome sind Fieber, körperliche Abgeschlagenheit und Müdigkeit (Raimann, 2020). Früh wurde auch über eine Störung des Geschmacks- und/oder Geruchssinns berichtet (Mao et al., 2020).

In ersten Studien zu dem Thema wurde berichtet, dass unter symptomatischen COVID-19-Patienten weniger Raucher waren (Miyara et al., 2020). Auch wenn dieser Sachverhalt in einer großen Metaanalyse bestätigt werden konnte, zeigte sich, dass Raucher unter allen Infizierten ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf hatten (Simons et al., 2020). Auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) und ein Diabetes mellitus gehen mit einem höheren Risiko für eine Erkrankung sowie einen schweren Verlauf einher (Zhou et al., 2021). Zu Beginn der Studie wurde auch vermutet, dass die Einnahme von Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitoren (ACE; englisch für *angiotensin converting enzyme*) einen schweren Verlauf begünstigen würde, da der ACE-Rezeptor als Eintrittspforte in die Zelle für das Virus genutzt wird (Vaduganathan et al., 2020). Diese Vermutung konnte jedoch widerlegt werden (Reynolds et al., 2020).

Es gibt bisher nicht viele Vergleichsstudien von Infizierten gegenüber Nicht-Infizierten. Bis dato veröffentlichte Studien wurden meist in großen Krankenhäusern durchgeführt. Studien, wie beispielsweise die von Sun et al. vernachlässigen somit zwei wichtige Aspekte (Sun et al., 2020): milde Fälle und Verbreitung durch unwissentlich Infizierte. Es gibt viel mehr Patienten, die milde oder nur moderate Symptome beklagen und somit gar nicht erst im Krankenhaus

vorstellig werden. In den Studien werden jedoch vorrangig die schweren Fälle betrachtet, die sich in der Symptomatik von milden Fällen unterscheiden können. Außerdem fehlen Daten zu Superspreadern, die am stärksten zur Verbreitung des Virus beitragen und unwissend Infizierten, die ungeschützt Personen in ihrer Umgebung anstecken können.

Des Weiteren wird in den Studien aus Krankenhäusern auf Diagnostikmethoden zurückgegriffen, die für Patienten mit einem milden Verlauf nicht gerechtfertigt wären. So wurden in mehreren Studien Blutuntersuchungen und radiologische Befunde in Risikomodelle miteinbezogen (Menni et al., 2020) (Sun et al., 2020). Auch sind manche Untersuchungen nicht ohne Weiteres in allen Regionen dieser Welt umsetzbar und gehen zudem mit einem (Strahlungs-)Risiko einher. Selbstverständlich sind diese Untersuchungen bei hospitalisierten Patienten und entsprechender Indikation von großer Bedeutung.

Da sich im klinischen Alltag, sowohl Patienten mit milden Symptomen, als auch Patienten mit anderen Krankheiten ähnlicher Symptomatik beim Arzt vorstellen, ist eine Vergleichsstudie zwischen mit SARS-CoV-2-infizierten Patienten und Patienten mit anderen Krankheiten sinnvoll.

1.6 Ziel und Fragestellung der Studie

In dieser Studie wurden die ersten COVID-19-Fälle in Deutschland untersucht. Zu Beginn der Arbeit (im April 2020) gab es noch wenig veröffentlichte Studien zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Besonders im europäischen Raum lagen kaum Daten vor, da erst zehn Wochen zuvor der erste offizielle Fall in Europa in Frankreich gemeldet worden war (World Health Organization Europe, 2020c). Daten, die bis zu diesem Zeitpunkt vorlagen, kamen hauptsächlich aus China, dem Ursprungsland der Pandemie, und beinhalteten vorrangig Symptome und Charakteristika hospitalisierter Patienten. Besonders zu Patienten, die sich hausärztlich vorgestellt haben, liegen wenige Daten vor.

Da es sich bei COVID-19 um eine infektiöse Lungenerkrankung handelt, ähneln die Symptome häufig anderen Infektionserkrankungen oder Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis. In dieser Studie soll daher der wichtigen Frage nachgegangen werden, inwiefern sich die Symptomatik einer SARS-CoV-2-Infektion von einer anderen Erkrankung unterscheiden lässt. Auch in Zeiten einer Pandemie dürfen lebensbedrohliche Krankheiten wie ein Herzinfarkt oder eine Lungenembolie nicht fehldiagnostiziert werden. Genauso wichtig ist es für einen Arzt außerhalb des Krankenhauses, ohne invasive diagnostische Methoden schnelle Entscheidungen zu treffen, um positive Fälle zu detektieren, Kontakte nachzuverfolgen und alle Patienten korrekt zu behandeln.

Diese Studie mit dem Titel „Klinische Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung – Ergebnisse aus einer Fieberambulanz in Stuttgart“ hatte daher das Ziel, die Gesamtsymptomatik von Patienten mit SARS-CoV-2 zu identifizieren, diese mit negativ getesteten Patienten und deren Symptomatik zu vergleichen und mögliche Prädiktoren zu bestimmen, die mit einer SARS-CoV-2-Infektion einhergehen. Daraus resultierte die Fragestellung für diese Arbeit: Welche klinischen Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung lassen sich unter allen Patienten finden, die sich mit grippeähnlichen Symptomen in einer Fieberambulanz vorstellen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Standort und Zeitraum

In dieser monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden alle Patienten einbezogen, die sich zwischen dem 04.04.2020 und 15.05.2020 in der Fieberambulanz am Neckarpark in Stuttgart vorgestellt hatten. Diese Einrichtung sollte unabhängig von einem Krankenhaus Patienten die Möglichkeit einer Testung auf SARS-CoV-2 und einer ärztlichen Untersuchung anbieten. Da sie in der Hauptstadt Baden-Württembergs gelegen ist, ist das Einzugsgebiet der Fieberambulanz entsprechend groß gewesen. Somit kann die Studie ein großes Patientenkollektiv der ersten Welle der COVID-19-Pandemie in Deutschland vorweisen und ist repräsentativ für die Metropolregion Stuttgart.

2.1.2 Charakteristika der Patienten

In dieser Zeit waren einerseits Notaufnahmen und Krankenhäuser der Stadt überfüllt. Andererseits haben viele Hausärzte und andere niedergelassene Ärzte aus Angst vor einem praxisinternen Ausbruch jene Patienten mit Symptomen einer respiratorischen Infektionserkrankung abgewiesen. Daher besteht das Patientenkollektiv vorrangig aus Patienten, die milde bis mäßige Symptome einer möglichen SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen.

2.1.3 Einschlusskriterien und Testindikation

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 18 Jahre alt waren, sich selbstständig oder nach einer Überweisung von ihrem Hausarzt in der Fieberambulanz Neckarpark vorgestellt haben, dort anamnestiziert worden sind und eine PCR-Testung auf SARS-CoV-2 durch einen Nasen-Rachenabstrich erhalten haben. Indikation für einen Test war eine typische Symptomatik einer COVID-19-Erkrankung und/oder ein Kontakt mit einem bestätigten Fall. In Abbildung 1 sind beide Sachverhalte zusammengefasst.

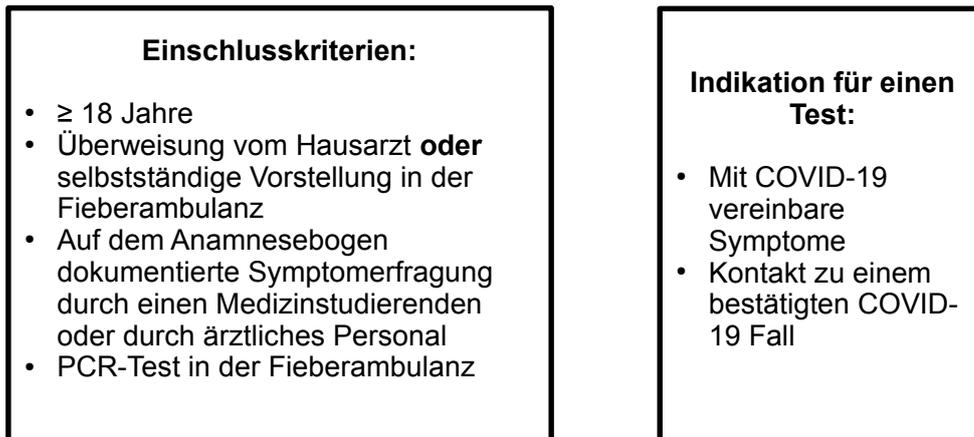


Abbildung 1. Einschlusskriterien und Testindikation

2.2 Retrospektive Datenerhebung

Die Patientendaten wurden in Form eines standardisierten Anamnesebogens von einem Medizinstudenten erhoben. Dieser Anamnesebogen wurde unabhängig von dieser Studie in den Arbeitsalltag integriert, um den Arbeitsfluss zu erleichtern. Er wurde explizit dafür unter meiner Mitarbeit erstellt.

2.2.1 Anamnesebogen

Bestandteil des Anamnesebogens waren unter anderem Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe Symptome, Symptombeginn, demographische Merkmale, Vorerkrankungen, Medikation (insbesondere Blutdruck-Medikamente), prädisponierende Risikofaktoren und eine Einschätzung zum subjektiven Krankheitsgefühl. Dieser Bogen wurde um eine Herzfrequenz- und Sättigungsmessung mit einem Fingerpulsoximeter, eine Körpertemperaturmessung mittels In-ear-Fieberthermometer und eine Blutdruckmessung nach Riva-Rocci ergänzt. Abbildung 2 zeigt den Anamnesebogen, der in der Fieberambulanz verwendet wurde. Die Parameter, die in der vorliegenden Arbeit analysiert wurden, sind hervorgehoben.

Datum: _____ Name: _____ Alter: _____ Größe: _____ Gewicht: _____ Geschlecht: _____

Symptome	Bitte Zutreffendes ankreuzen!	Kommentar
Symptombeginn	Akut (< 7 Tage) <input type="checkbox"/> Subakut (> 7 Tage) <input type="checkbox"/>	Wann:
Subjektives Krankheitsgefühl	1 (gesund) <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 (sehr krank) <input type="checkbox"/>	
Husten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Trocken <input type="checkbox"/> Feucht <input type="checkbox"/>	
Auswurf	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> gelb <input type="checkbox"/> grün <input type="checkbox"/> weiß <input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> blutig <input type="checkbox"/>	
Fieber	37.5-37.9 <input type="checkbox"/> 38.0-38.4 <input type="checkbox"/> 38.5-38.9 <input type="checkbox"/> 39-40 <input type="checkbox"/> >40.0 <input type="checkbox"/> Nachtschweiß <input type="checkbox"/> Schüttelfrost <input type="checkbox"/>	Wert:
Dyspnoe	leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwer <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Ruhe <input type="checkbox"/> Belastung <input type="checkbox"/>
Brustschmerzen	Brennen <input type="checkbox"/> Enge-/Druckgefühl <input type="checkbox"/> Stechen <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Halsschmerz	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Kopfschmerzen	Frontal <input type="checkbox"/> temporal <input type="checkbox"/> okzipital <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Verdauungsbeschwerden	Durchfall <input type="checkbox"/> <3/Tag <input type="checkbox"/> 3-6 <input type="checkbox"/> >6 <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Bauchschmerz <input type="checkbox"/> Skala 1-10: _____	Konsistenz/Farbe:
Gliederschmerzen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Schwäche/Fatigue	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Anosmie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Seit wann:
Ageusie (Geschmack)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Seit wann: Appetitlosigkeit:
Vorerkrankungen	COPD <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Chron. Niereninsuffizienz <input type="checkbox"/> Aktive Krebserkrankung <input type="checkbox"/> KHK <input type="checkbox"/> Leberzirrhose <input type="checkbox"/> Allergie <input type="checkbox"/> Rheuma <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/>	
Medikamente	ACE- Hemmer <input type="checkbox"/> Sartane <input type="checkbox"/>	Sonstige:
Exposition		
Beruf	Systemrelevanter Beruf <input type="checkbox"/> kein systemrelevanter Beruf <input type="checkbox"/>	
Kontakt Kategorie	Kategorie I <input type="checkbox"/> Kategorie II <input type="checkbox"/> Kategorie III <input type="checkbox"/>	
Ort der Exposition	Gleicher Haushalt <input type="checkbox"/> Arbeitsplatz nicht-medizinisch <input type="checkbox"/> medizinisches Umfeld <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/>	
Wie viele Personen im gleichen Haushalt?	Allein <input type="checkbox"/> oder Anzahl: _____	
Wie viele Personen mit ähnlicher Symptomatik?	Keiner <input type="checkbox"/> oder Anzahl: _____	
Risikogebiet-Aufenthalt	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Aktives Rauchen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Pack Years:
Schwangerschaft	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Seit wann:
Sonstiges		

Untersuchung

Temperatur: 37.5-37.9 38.0-38.4 38.5-38.9 39-40 >40.0 Wert: _____

SpO2: _____ (bei Auffälligkeit) Atemfrequenz: _____

Blutdruck: _____ Herzfrequenz: _____

Abbildung 2. Original-Anamnesebogen der Fieberambulanz
Die Daten wurden bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

2.2.2 Nasen-Rachen-Abstrich und weitere Untersuchungen

Nach der Voruntersuchung, in der ein Studierender den Patienten mittels Anamnesebogen befragt und untersucht hat, führte der behandelnde Arzt ein Arzt-Patienten-Gespräch. Der Anamnesebogen wurde ergänzt und es wurde gegebenenfalls die Indikation zum Abstrich gestellt. Der Arzt konnte zudem weitere Untersuchungen wie beispielsweise ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder Computertomographie (CT) des Thorax oder eine Blutentnahme anfordern. Notfallmäßig konnten Patienten auch in ein nahegelegenes Krankenhaus überwiesen werden.

Der Nasen-Rachen-Abstrich wiederum wurde in der Fieberambulanz von einem Studierenden durchgeführt.

2.3 Definition der Risikofaktoren

Die Patienten wurden nach den Symptomen der letzten 14 Tage befragt. Es wurde darauf geachtet, nur Symptome zu dokumentieren, die neu aufgetreten waren. Das subjektive Krankheitsgefühl konnte der Patient auf einer Skala von 1 (gesund) bis 5 (sehr krank) bewerten.

Die Temperatur der Patienten wurde in 3 Gruppen unterteilt. Ein Wert unter 37,5 °C wurde als normal angesehen. Diese Gruppe stellte die Referenzgruppe dar. Eine Temperatur von 37,5 °C bis 37,9 °C wurde als subfebril klassifiziert. Bei einer fieberhaften Temperatur $\geq 38,0$ °C erfolgte eine Zuweisung in die dritte Gruppe.

Hinsichtlich des BMI und der Vitalparameter wurden die Patienten in verschiedene Gruppen unterteilt. Der BMI wurde aus Angaben zu Größe und Gewicht berechnet und daraufhin nach WHO-Kriterien einer der sechs verschiedenen Kategorien zugeteilt. Normgewichtig und somit in der Referenzgruppe waren Patienten mit einem BMI von 18,5 bis 25 kg/m². Patienten mit einem BMI von unter 18,5 kg/m² wurden nach WHO-Schema als untergewichtig klassifiziert. Als übergewichtig wurden Patienten mit einem BMI

von > 25 bis 30 kg/m² eingestuft. Ab über 30 kg/m² sind Patienten laut WHO adipös, wobei drei Schweregrade unterschieden werden. Grad I 30–35 kg/m², Grad II 40 kg/m² und Grad III > 40 kg/m² (World Health Organization, 2000).

Die Herzfrequenz der Patienten wurde in drei Gruppen eingeteilt. Als bradykard wurden Patienten mit < 60 Schlägen pro Minute klassifiziert. Normwertig und als Referenzgruppe wurden Patienten mit 60–100 Schlägen pro Minute eingestuft. Eine Tachykardie wurde als mehr als 100 Schläge pro Minute definiert.

Der Blutdruck wurde nach der ESH (European Society of Hypertonus) eingeteilt, wobei der systolische und diastolische Blutdruck jeweils selbstständig betrachtet wurden. Als Referenzgruppe wurden die Normwerte systolisch von < 140 mmHg und diastolisch von < 90 mmHg verwendet. Die arterielle Hypertonie (AHT) wurde dann in drei Schweregrade eingeteilt. Grad I mit systolisch 140–159 mmHg bzw. diastolisch 90–99 mmHg. Grad II mit systolisch 160–179 mmHg bzw. 100–109 mmHg. Werte darüber wurden als Grad III klassifiziert (Williams et al., 2018).

Falls Patienten sich mehrfach vorstellten, wurde nur der Anamnesebefund des ersten Besuchs in die Analyse miteinbezogen. Die Analyse fehlender Daten ist in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1. Analyse der fehlenden Daten

Gründe:

1. Wiederholte Vorstellung in der Fieberambulanz:

Falls sich der Patient nach einem positiven Testergebnis zum erneuten Abstrich vorgestellt hat, wurden nur die Daten des ersten Besuchs in die Analyse miteinbezogen.

2. Temperatur unter Einnahme von Antipyretika:

Dieser Fehler betrifft nur die Temperatur vor Ort. Gab der Patient an, Antipyretika einzunehmen, wurde der gemessene Wert zensiert.

3. Unvollständige Dokumentation:

Eine unvollständige Dokumentation lag dann vor, wenn die Bögen unleserlich oder unvollständig ausgefüllt wurden. Weitere Gründe waren Schwierigkeiten bei der Untersuchung aufgrund von Übergewicht bei der Blutdruckmessung oder farbigen Nägeln bei der Sauerstoffmessung und Sprachbarrieren bei der Anamnese.

	SARS-CoV-2-positiv		SARS-CoV-2-negativ	
	N_{total} = 74		N_{total} = 856	
	N_{fehlend}	Grund	N_{fehlend}	Grund
Alter	0	-	1	3
Geschlecht	0	-	3	3
BMI	13	1, 3	101	3
Medikation	4	1, 3	4	3
Vorerkrankungen	1	1	0	-
Symptombeginn	5	1, 3	51	3
Subjektives Krankheitsgefühl	16	1, 3	102	3
Gliederschmerzen	8	1, 3	1	3
Anosmie	7	1, 3	3	3
Ageusie	5	1	2	3
Husten	3	1	0	-
Auswurf	5	1, 3	0	-
Gliederschmerzen	11	1, 3	4	3
Ruhedyspnoe	12	1, 3	36	3
Belastungsdyspnoe	11	1, 3	37	3
Brustschmerzen	9	1, 3	1	3
Halsschmerzen	7	1, 3	0	-
Kopfschmerzen	8	1, 3	0	-

Durchfall	9	1, 3	0	-
Übelkeit	9	1, 3	0	-
Bauchschmerzen	9	1, 3	1	3
Fatigue	5	1	1	3
SpO ₂	16	1, 3	20	3
Systolischer Blutdruck	16	1, 3	31	3
Diastolischer Blutdruck	20	1, 3	57	3
Herzfrequenz	16	1, 3	15	3
Temperatur zuhause	14	1, 3	3	3
Temperatur vor Ort	27	1, 2, 3	100	2, 3

Abkürzungen: BMI; Body-Mass-Index, SpO₂; Sauerstoffsättigung im Kapillarblut
Die Daten wurden bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

2.4 SARS-CoV-2-Testung

Die in der Fieberambulanz durchgeführten Nasen-Rachen-Abstriche wurden in entsprechenden Referenzlaboren der Firma Synlab via RT-PCR mit dem Cobas 6800 system (Cobas, Roche, Basel, Schweiz) auf SARS-CoV-2 untersucht. Patienten mit einem positiven Ergebnis wurden vom Labor an das Gesundheitsamt und an die Fieberambulanz Neckarpark gemeldet. Aufgrund der Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes wurden zudem hoch verdächtige Patienten vom Arzt als Verdachtsfall an das Gesundheitsamt auch ohne bestätigtes Ergebnis gemeldet.

2.5 Ethik

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt (Aktenzeichen: F-2020-067). Da retrospektiv und nur mit anonymisierten Daten gearbeitet wurde, ist seitens der Ethik-Kommission auf eine informierte Zustimmung verzichtet worden.

2.6 Auswertung der Daten

Die RT-PCR-Ergebnisse wurden mit den Anamnesebögen des jeweiligen Patienten verknüpft und anonymisiert in die Excel-Tabelle eingetragen. Zur Auswertung dieser Daten wurde ein Code-Buch erstellt, in dem die eingetragenen Daten der Excel-Tabelle definiert und erklärt sind. Die Daten wurden in einem weiteren Schritt deskriptiv ausgewertet und graphisch dargestellt. In Zusammenarbeit mit dem statistischen Institut der Universität Tübingen und Frau Dr. Feng wurde eine logistische Regressionsanalyse inklusive graphischer Darstellung der multivariaten Modelle erstellt.

2.7 Statistische Analyse

Die kategorialen Variablen wurden als Anzahl (n) und Prozentzahl (%) dargestellt, während kontinuierliche Daten als Mittelwert oder Median und Interquartilsabstand (IQA) ausgedrückt wurden.

Der Student's t-test wurde für kontinuierliche Variablen angewandt, um zu prüfen, ob statistische Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen. Für kategoriale Variablen mit mindestens 10 beobachteten Ereignissen in jeder Zelle wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Wenn in einer der Zellen weniger als 10 Ereignisse auftraten, wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt, um statistische Unterschiede zwischen SARS-CoV-2-positiven und -negativen Patienten festzustellen.

Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde benutzt, um den BMI zwischen beiden Gruppen zu vergleichen.

Für die logistische Regression wurde das SARS-CoV-2-Testergebnis als abhängige Variable verwendet. Zudem wurden die Ergebnisse an Alter und Geschlecht angepasst, um ihren Einfluss auf ein positives Testergebnis zu minimieren, nachdem festgestellt worden war, dass es weder bei Alter oder Geschlecht eine signifikante Assoziation mit einem positiven Testergebnis gegeben hatte. Die Ergebnisse der logistischen Regression wurden in Odds

Ratio (OR) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Die p-Werte wurden zweiseitig untersucht, wobei ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant bezeichnet wurde.

Bei den Symptomen galt die Abwesenheit eines jeweiligen Symptoms als Referenz. Hinsichtlich ihrer Vitalparameter wurden die Patienten verschiedenen Gruppen zugeteilt. Diese Einteilung ergab sich aus klinisch etablierten Grenzwerten. Für diese Variablen wurde die Gruppe mit den Normwerten als Referenzgruppe genommen.

Zudem wurde eine Analyse mittels Fläche unter der ROC-Kurve (ROC: englisch für *receiver operating characteristic*) durchgeführt. Eine ROC-Kurve wurde generiert, indem für jeden möglichen Parameterwert Sensitivität und Spezifität berechnet wurden. Diese Werte wurden dann in einen Graphen mit Sensitivität (y-Achse) und 1-Spezifität (x-Achse) aufgetragen. Zum qualitativen Vergleich der Parameter wurde dann die Fläche unter der ROC-Kurve bestimmt. Dieser AUROC-Wert (AUROC: englisch für *area under the ROC curve*) kann zwischen 0,5 und 1 liegen und quantifiziert, wie gut ein Parameter geeignet ist, zwischen einem positiven und negativen Testergebnis zu diskriminieren. Je näher der Wert an 1 lag, desto höher war die Aussagekraft der verwendeten Parameter und somit des Modells. Beim Vergleich verschiedener multivariater Modelle konnten somit die besten Parameter identifiziert werden. Hosmer et al. definierten dabei, dass ein AUROC-Wert $\geq 0,7$ eine akzeptable Diskrimination, ein AUROC-Wert $\geq 0,8$ eine exzellente Diskrimination und ein AUROC-Wert $\geq 0,9$ eine überragende Diskrimination aufweist (Hosmer et al. 2013).

Das Flussdiagramm und die Einschlusskriterien wurde mit LibreOffice Draw (Version 6.4.4, The Document Foundation, Berlin, Germany) erstellt. Die Daten wurden mit GraphPad Prism (Version 8.4.0, GraphPad Software, San Diego, California USA) visualisiert. Mit STATA 13 (StataCorp. 2013, Stata Statistical Software: Release 13, College Station, TX: StataCorp LP) wurde die Regressionsanalyse modelliert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Flussdiagramm in Abbildung 3 zeigt die Auswahl des Patientenkollektivs. Von initial 1.007 Patienten, die sich in der Fieberambulanz vorgestellt hatten, wurden 930 Patienten mit einer vollständigen Anamnese und einem Testergebnis in die Analyse aufgenommen. Gründe für einen Ausschluss von Patienten waren eine fehlende Testindikation (n = 17), eine unvollständige Dokumentation (n = 43), ein fehlendes Testergebnis (n = 11) oder eine notfallmäßige Überweisung der Patienten an ein Krankenhaus (n = 6), da in diesem Fall die Patienten nicht in der Fieberambulanz getestet wurden.

Von 930 Patienten wurden 74 Patienten (8,0 %) positiv getestet. In der positiven Kohorte waren 14 Patienten enthalten, die bereits vor dem Studienzeitraum positiv getestet worden waren und die Fieberambulanz während des Studienzeitraums ein zweites Mal aufgesucht hatten. Demographische Merkmale und die Symptome, die seit der ersten positiven Testung bestanden hatten, sind somit der positiven Kohorte zugeordnet worden, auch wenn die Patienten während des Studienzeitraumes (bei der zweiten Testung) negativ getestet worden waren. Diese 14 positiven Patienten wurden zudem von den Kategorien „subjektives Krankheitsgefühl“ und den Vitalparametern ausgeschlossen.

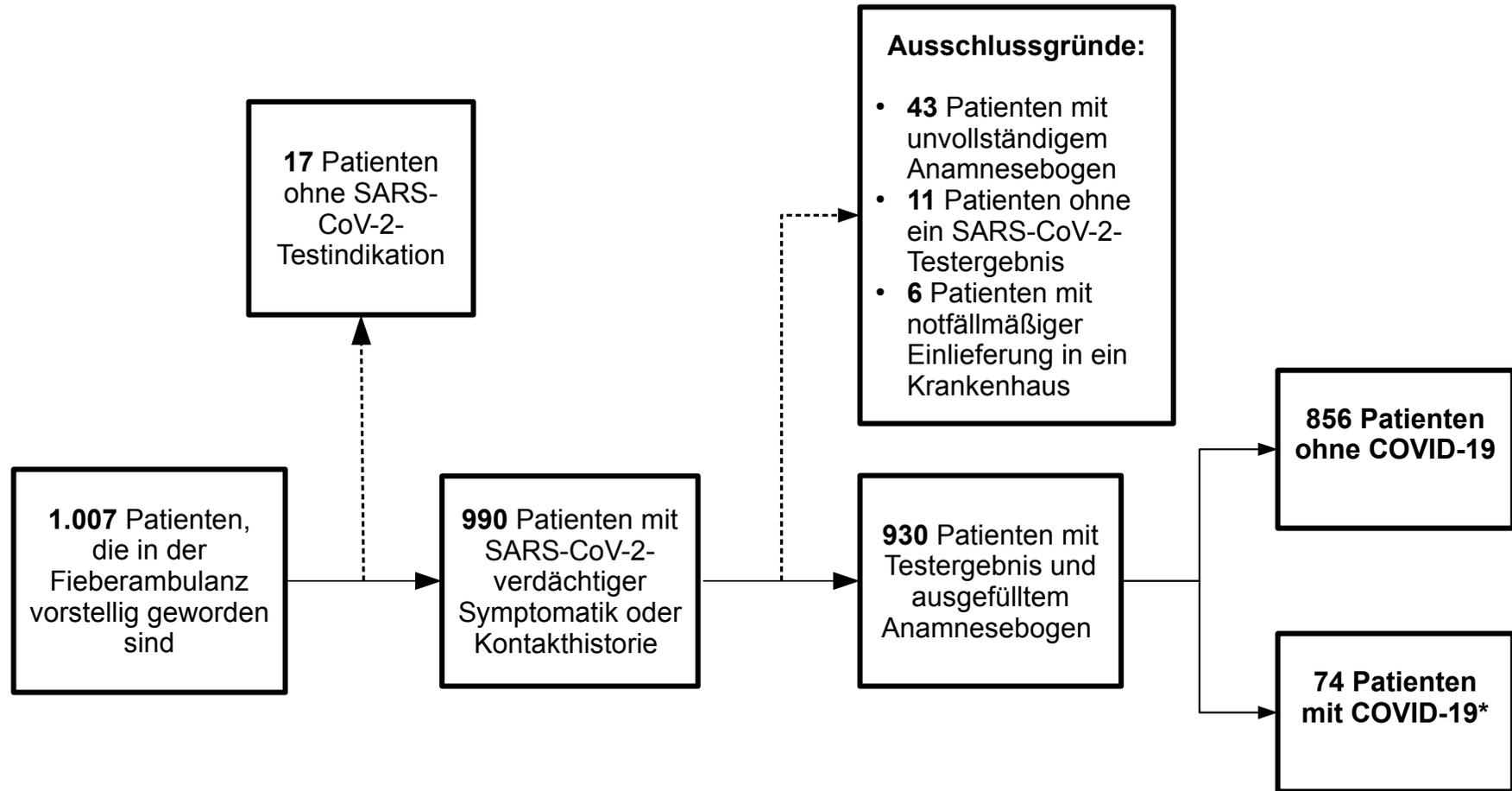


Abbildung 3. Zusammensetzung des Patientenkollektivs
 Die Daten wurden bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

*Davon wurden 14 Patienten bereits zuvor positiv getestet.

3.2 Demographische Merkmale

3.2.1 Alter und Geschlecht

In Tabelle 2 sind die Patientenmerkmale und demographischen Daten zusammengefasst. In beiden Gruppen waren mehr Frauen vertreten, mit 44 Patientinnen (59 %) in der positiven Kohorte und 505 (59 %) in der negativen Gruppe. Das mediane Alter der COVID-19-Patienten betrug 44 Jahre (IQA 34–55) und das mediane Alter der negativen Patienten 41 Jahre (IQA 30–54). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich des Alters ($p = 0,30$) oder des Geschlechts ($p = 0,95$) gefunden werden. Unter den Frauen gab es außerdem vier Schwangere, davon eine, die positiv getestet wurde.

3.2.2 Vorerkrankungen

Im Rahmen der Anamnese wurde nach Vorerkrankungen gefragt und es zeigte sich, dass in nahezu allen Kategorien der Anteil an Vorerkrankungen unter den SARS-CoV-2-Infizierten niedriger war. Im Vergleich zwischen Gesunden und jenen, die mindestens eine der in Tabelle 2 beschriebenen Vorerkrankungen angaben, zeigte sich, dass numerisch ein höherer Anteil der Patienten mit einem negativem Testergebnis (32 %) vorerkrankt war, als der Anteil an Patienten mit einem positiven Testergebnis (22 %). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht als statistisch signifikant bestätigt werden ($p = 0,06$).

3.2.3 Medikation

Hinsichtlich der Medikation zeigte sich, dass unter den SARS-CoV-2-Infizierten vier Patienten (5,7 %) ACE-Inhibitoren und drei Patienten (4,3 %) AT II-Rezeptorblocker eingenommen hatten. In der negativen Kohorte hatten 40 (4,7 %) ACE-Inhibitoren und 47 (5,5 %) AT II-Rezeptorblocker eingenommen. Ein signifikanter Unterschied hierzu ließ sich bei einem p -Wert = 0,72 für ACE-Inhibitoren und einem p -Wert = 0,68 für AT II-Rezeptorblocker nicht feststellen.

Tabelle 2. Demographische Merkmale und Vorerkrankungen

	SARS-CoV-2- positiv N = 74	SARS-CoV-2- negativ N = 856	
	N / N_{total} (%)	N / N_{total} (%)	p-Wert
Alter, Median (IQA)	44 (34–55)	41 (30–54)	0,20
Männliches Geschlecht	30 / 74 (40,5)	350 / 855 (40,9)	0,95
BMI, Median (IQA)	27,0 (23,5–32,5)	25,5 (22–29)	0,02
Schwangerschaft	1 / 41 (2,4)	3 / 503 (0,6)	0,42
Vorerkrankungen			
≥ 1 Vorerkrankung	16 / 73 (21,9)	278 / 856 (32,5)	0,06
Asthma	5 / 73 (6,9)	100 / 856 (11,7)	0,25
COPD	0 / 73 (0)	17 / 856 (2,0)	0,39
AHT	10 / 73 (13,7)	138 / 856 (16,1)	0,59
Diabetes	4 / 73 (5,5)	50 / 856 (5,8)	1
Chronische NI	0 / 73 (0)	7 / 856 (0,8)	1
Aktive Krebserkrankung	0 / 73 (0)	10 / 856 (1,2)	1
KHK	0 / 73 (0)	16 / 856 (1,9)	0,63
Leberzirrhose	0 / 73 (0)	4 / 856 (0,5)	1
HIV	1 / 73 (1,4)	5 / 856 (0,6)	0,39
Rheumatische Erkrankung	0 / 73 (0)	10 / 856 (1,2)	1
Medikation			
ACE-Inhibitoren	4 / 70 (5,7)	40 / 852 (4,7)	0,72
AT II-Rezeptorblocker	3 / 70 (4,3)	47 / 852 (5,5)	0,68

Abkürzungen: IQA; Interquartilsabstand, COPD; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HIV; Humanes Immundefizienz-Virus, ACE; Angiotensin-konvertierendes Enzym, AT II: Angiotensin II, KHK: Koronare Herzkrankheit, NI: Niereninsuffizienz
Signifikante p-Werte ≤ 0,05 sind fett dargestellt.

Die Daten wurden bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

3.2.4 Body-Mass-Index

Der mediane BMI war signifikant (p -Wert = 0,02) höher unter den COVID-19-Patienten (27 kg/m^2) als bei jenen mit einem negativen SARS-CoV-2-Testergebnis ($25,5 \text{ kg/m}^2$) (siehe Tabelle 2). In einer detaillierteren Auswertung (siehe Tabelle 3) konnte gezeigt werden, dass insbesondere ab einem BMI von $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas Grad II) das Risiko einer Infektion erhöht war. Während das Verhältnis zwischen den Gruppen Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas und Adipositas Grad I nahezu identisch war, waren in der Gruppe Adipositas Grad II verhältnismäßig doppelt so viele positiv Getestete wie negativ Getestete und in der Gruppe Adipositas Grad III knapp 2,5-mal so viele Patienten ($6,6 \%$ vs. $2,7 \%$). Dieser Unterschied verfehlte aufgrund der kleinen Stichprobe knapp die Signifikanz ($p = 0,06$ und $p = 0,06$). Dieser Sachverhalt ist zusätzlich in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 3. Logistische Regression für den BMI als Risikofaktor

	SARS-CoV-2- positiv N = 74		SARS-CoV-2- negativ N = 856		OR	95 %-KI	p-Wert
	N/N _{total}	(%)	N/N _{total}	(%)			
BMI (in kg/m^2)							
< 18,5	1 / 61	1,6	12 / 755	1,6	1,30	0,16–10,56	0,80
18,5–24,9	21 / 61	34,4	333 / 755	44,1	Referenzgruppe		
25,0–29,9	20 / 61	32,8	246 / 755	32,6	1,29	0,67–2,48	0,44
30,0–34,9	9 / 61	14,8	108 / 755	14,3	1,33	0,59–3,03	0,49
35,0–39,9	6 / 61	9,8	36 / 755	4,8	2,61	0,98–7,01	0,06
$\geq 40,0$	4 / 61	6,6	20 / 755	2,7	3,16	0,98–10,19	0,06

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall, OR; Odds Ratio, kg/m^2 ; Kilogramm pro Quadratmeter, BMI; Body-Mass-Index
Die Daten sind an Alter und Geschlecht angepasst.

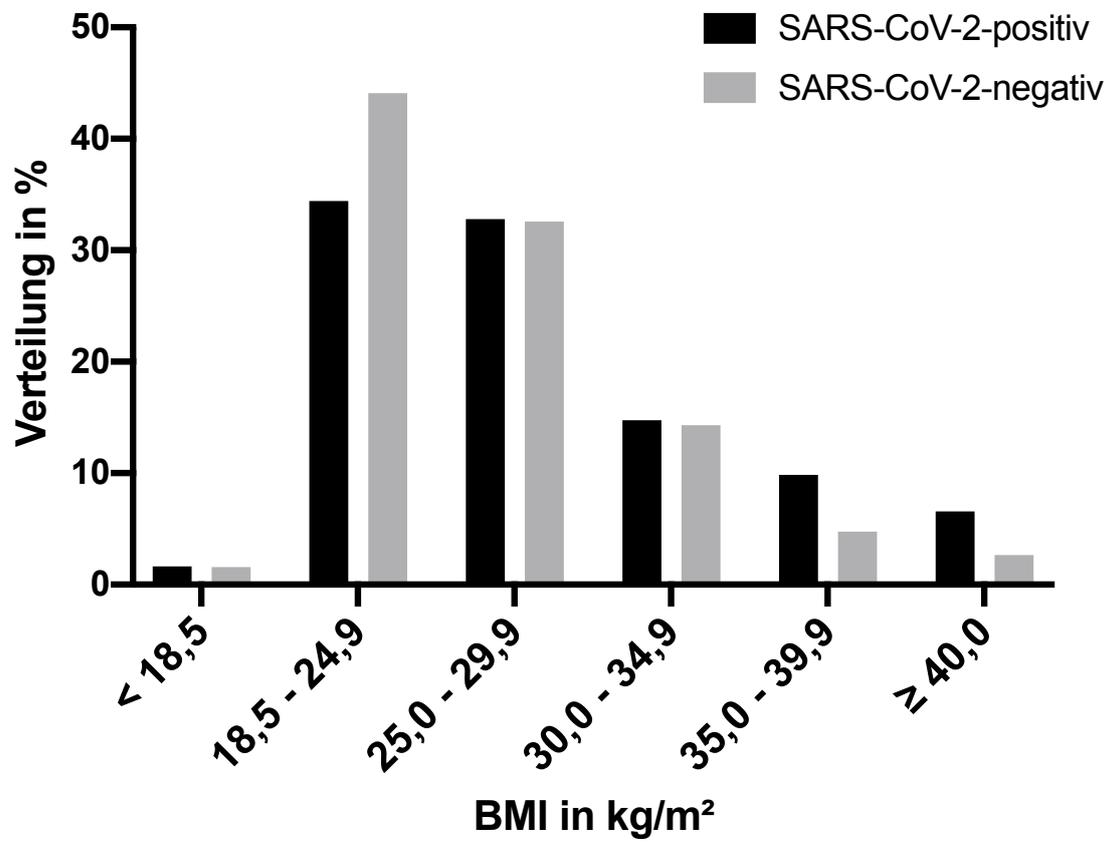


Abbildung 4. Häufigkeitsverteilung des BMI in der SARS-CoV-2-positiven und -negativen Kohorte in [%]

3.3 Symptome als Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung

3.3.1 Häufigkeiten aller Symptome

Die häufigsten Symptome der SARS-CoV-2-Infizierten waren in absteigender Reihenfolge Kopfschmerzen (63,6 %), Husten (63,4 %), Schwäche oder Fatigue (60,9 %), Fieber (51,7 %), Gliederschmerzen (51,5 %), Halsschmerzen (44,8 %), Anosmie (42,0 %) und Ageusie (40,3 %). Etwas seltener traten Brustschmerzen (35,4 %) sowie Schüttelfrost (22,2 %) und Auswurf (20,3 %) auf. Atemnot beklagten insgesamt wenig Patienten, wobei Belastungsdyspnoe (19,0 %) deutlich häufiger genannt wurde als Ruhedyspnoe (6,5 %). Gastrointestinale Beschwerden traten ebenfalls selten auf. Jeder fünfte Patient beklagte Durchfall (20,0 %), 12,3 % klagten über Übelkeit und nur 4,6 % hatten Bauchschmerzen.

3.3.2 Signifikante Symptome

Viele der Symptome traten in beiden Gruppen nahezu gleich häufig auf. Einige hingegen konnten als Diskriminierungsfaktor und Prädiktor für eine COVID-19-Erkrankung identifiziert werden. Abbildung 5 zeigt die Häufigkeiten der Symptome in beiden Gruppen. Auffällig hierbei ist, dass insbesondere Anosmie, Ageusie, Gliederschmerzen und Ruhedyspnoe sich in den Häufigkeiten deutlich unterscheiden.

In der logistischen Regressionsanalyse stellten sich diese Unterschiede als signifikant dar: Während Anosmie (OR 10,71; KI 6,07–8,9; p-Wert < 0,001), Ageusie (OR 9,3; KI 5,36–16,12; p-Wert < 0,001) und Gliederschmerzen (OR 1,95; KI 1,18–3,23; p-Wert = 0,01) häufiger unter den COVID-19-Patienten auftraten, trat Ruhedyspnoe signifikant seltener bei COVID-19-Patienten auf (OR 0,32; KI 0,11–0,89; p-Wert = 0,03) auf. Alle anderen Symptome zeigten keine signifikante Assoziation mit einem positiven SARS-CoV-2-Befund. Zu erwähnen ist außerdem, dass zwei der positiv getesteten Patienten symptomfrei waren.

In Tabelle 4 sind für beide Gruppen die absoluten Zahlen und Verhältnisse auf der linken Seite dargestellt. Auf der rechten Seite sind mithilfe von logistischer Regression das Odds Ratio, das 95 %-KI und der p-Wert als Hinweis auf einen

Risikofaktor berechnet worden. In Abbildung 5 wird die relative Häufigkeit der jeweiligen Symptome bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu Patienten mit COVID-19-ähnlichen Symptomen gegenübergestellt. Abbildung 6 zeigt die Assoziation zwischen den einzelnen Symptomen und dem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion.

Tabelle 4. Logistische Regression für die Symptome als Risikofaktoren

	SARS-CoV-2- positiv N = 74		SARS-CoV-2- negativ N = 856		OR	95 %-KI	p-Wert
	N/N _{total}	(%)	N/N _{total}	(%)			
Glieder- schmerzen	34 / 66	51,5	302 / 855	35,3	1,95	1,18–3,23	0,01
Anosmie	27 / 67	40,3	53 / 853	6,2	10,71	6,07–18,90	< 0,001
Ageusie	29 / 69	42,0	66 / 854	7,7	9,30	5,36–16,12	< 0,001
Husten	45 / 71	63,4	510 / 856	59,6	1,18	0,71–1,95	0,52
Auswurf	14 / 69	20,3	178 / 856	20,8	0,95	0,52–1,75	0,87
Schüttel- frost	14 / 63	22,2	147 / 852	17,3	1,36	0,73–2,54	0,33
Ruhe- dyspnoe	4 / 62	6,5	146 / 820	17,8	0,32	0,11–0,89	0,03
Belastungs- -dyspnoe	12 / 63	19,0	160 / 819	19,5	0,97	0,50–1,86	0,91
Brust- schmerzen	23 / 65	35,4	321 / 855	37,5	0,92	0,54–1,56	0,75
Hals- schmerzen	30 / 67	44,8	469 / 856	54,8	0,68	0,41–1,12	0,13
Kopf- schmerzen	42 / 66	63,6	516 / 856	60,3	1,20	0,71–2,03	0,51
Durchfall	13 / 65	20,0	169 / 856	19,7	1,02	0,54–1,92	0,95
Übelkeit	8 / 65	12,3	103 / 856	12,0	1,05	0,48–2,26	0,91
Bauch- schmerzen	3 / 65	4,6	92 / 855	10,8	0,40	0,12–1,31	0,13
Fatigue	42 / 69	60,9	548 / 855	64,1	0,89	0,53–1,47	0,64

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall, OR; Odds Ratio
 Signifikante p-Werte $\leq 0,05$ sind fett dargestellt. Die Daten sind an Alter und Geschlecht
 angepasst. Die Daten wurden bereits veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

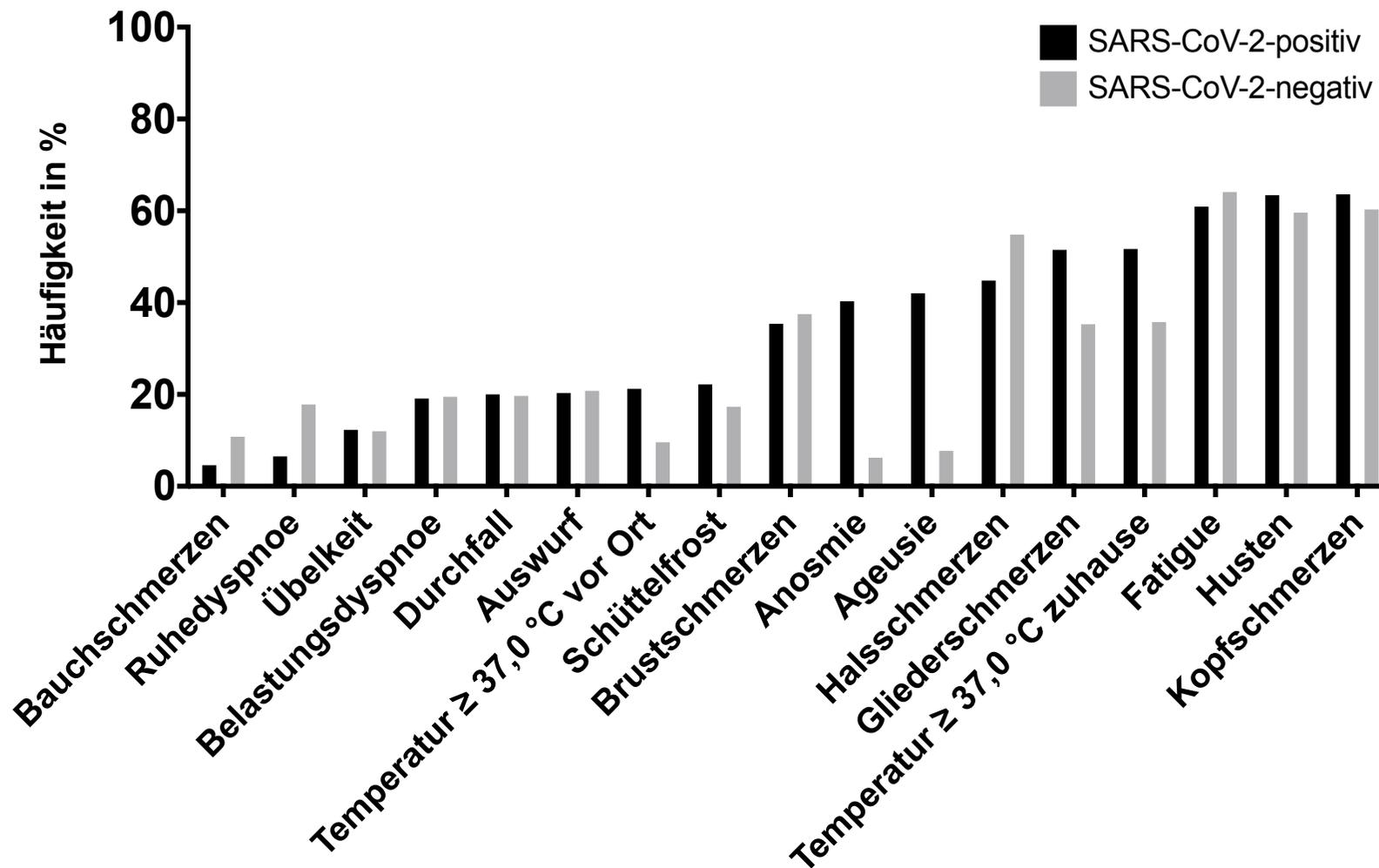


Abbildung 5. Häufigkeitsverteilung der Symptome in der SARS-CoV-2-positiven und -negativen Kohorte in [%]
 Die Daten wurden bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

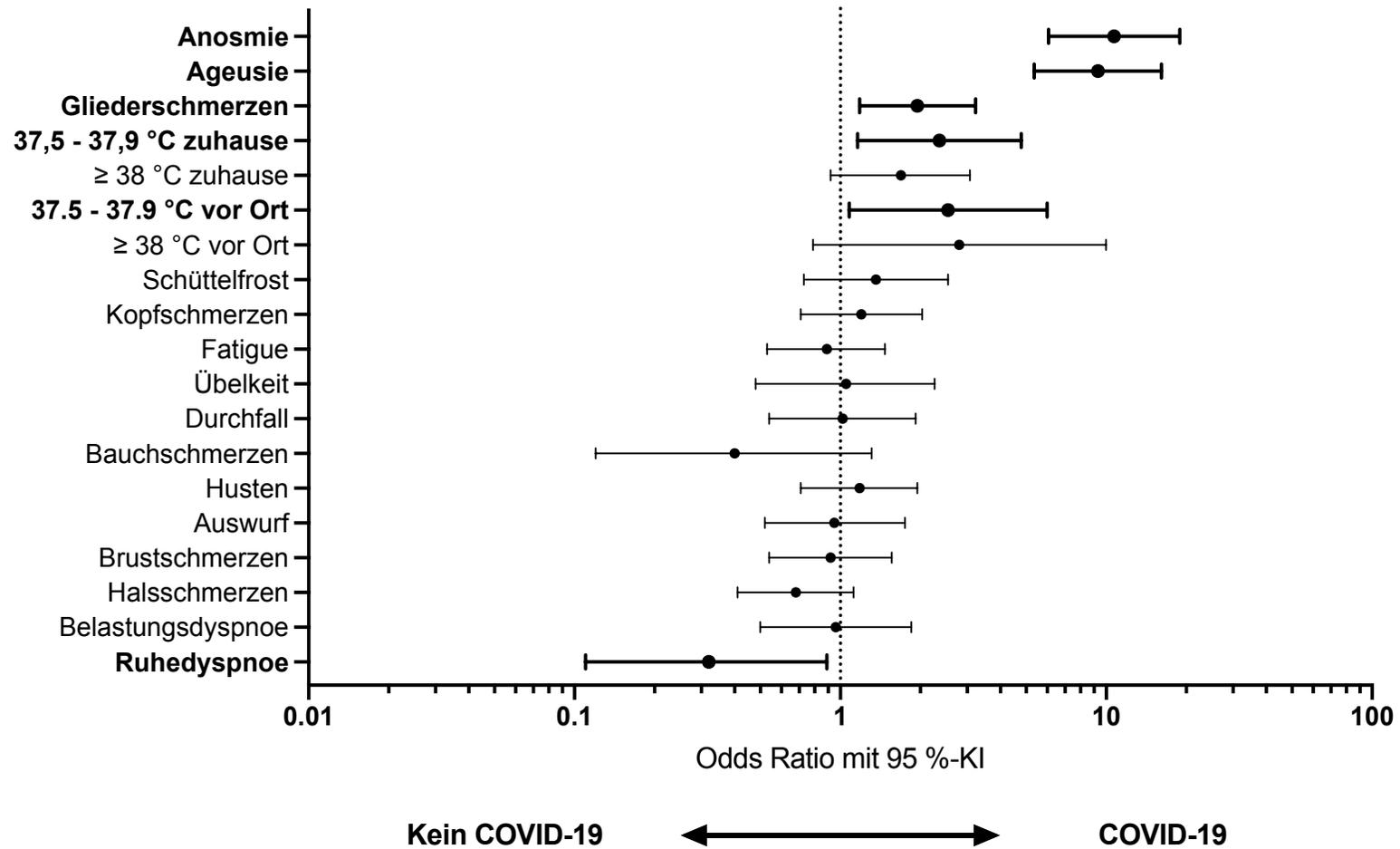


Abbildung 6. Odds Ratio und Konfidenzintervalle der Symptome
 Signifikante Symptome sind in der Abbildung dick markiert.
 Die Daten wurden bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

3.3.3 Symptombeginn und Krankheitsgefühl

Zusätzlich zu den Symptomen wurden die Patienten nach dem Symptombeginn und dem subjektiven Krankheitsgefühl befragt. In beiden Gruppen gaben circa 70 % an, dass die Symptome innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten waren. Ein Unterschied konnte diesbezüglich nicht festgestellt werden (p-Wert = 0,98). Bezogen auf das subjektive Krankheitsgefühl wurde deutlich, dass in der positiven Gruppe weniger Patienten angaben, sich gesund zu fühlen (13,8 % vs. 18,7 %). Zwar gaben im Verhältnis knapp doppelt so viele SARS-CoV-2-Infizierte ein subjektives Krankheitsgefühl von 4 oder 5 an, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt und in Abbildung 7 visualisiert.

Tabelle 5. Symptombeginn und subjektives Krankheitsgefühl

	SARS-CoV-2- positiv N = 74		SARS-CoV-2- negativ N = 856		OR	95 %-KI	p-Wert
	N / N_{total}	(%)	N / N_{total}	(%)			
Symptombeginn							
≤ 7 Tage	48 / 69	69,6	562 / 805	69,8	Referenzgruppe		
> 7 Tage	21 / 69	30,4	243 / 805	30,2	1,01	0,59–1,73	0,98
Subjektives Krankheitsgefühl							
1	8 / 58	13,8	141 / 754	18,7	Referenzgruppe		
2	22 / 58	38,0	282 / 754	37,4	1,41	0,61–3,27	0,42
3	16 / 58	27,6	242 / 754	32,1	1,21	0,50–2,91	0,67
4 & 5	12 / 58	20,7	89 / 754	11,8	2,41	0,95–6,16	0,07

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall, OR; Odds Ratio

Das subjektive Krankheitsgefühl wurde von 1 (gesund) bis 5 (sehr krank) angegeben.

Die Daten sind an Alter und Geschlecht angepasst. Die Daten wurden bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

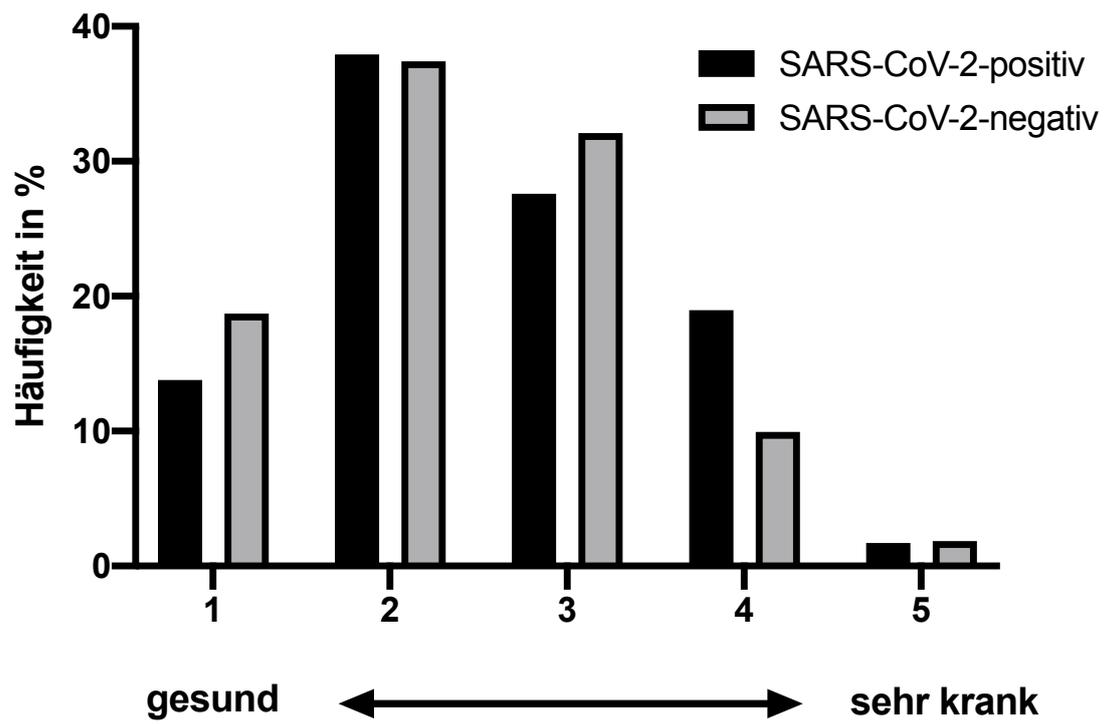


Abbildung 7. Verteilung der Angabe "subjektives Krankheitsgefühl" in der SARS-CoV-2-positiven und-negativen Kohorte in [%]

3.4 Vitalparameter

Keine Unterschiede konnten zwischen beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gefunden werden. Dies galt sowohl für den Vergleich der Medianwerte, als auch beim Vergleich der nach klinischen Gesichtspunkten eingeteilten Gruppen (siehe Tabelle 6).

3.4.1 Systolische und diastolische Blutdruckwerte

Der mediane Blutdruck systolisch (120 vs. 125 mmHg, p-Wert = 0,13) und diastolisch (80 vs. 80 mmHg, p-Wert = 0,16) war in beiden Gruppen nach WHO-Referenzwerten im Normbereich. Zwar gab es in der negativen Kohorte insgesamt mehr Patienten, bei denen systolisch (15,5 % vs. 23,8 %) und diastolisch (24,1 % vs. 27,5 %) ein pathologisch hoher Blutdruckwert gemessen wurde, jedoch konnte dieser numerische Unterschied nicht als signifikant bestätigt werden.

3.4.2 Herzfrequenz

Die Pulsfrequenz war in beiden Gruppen leicht erhöht, wobei der mediane Puls der positiv Getesteten (85,5/min) leicht höher war, als der Puls der negativ Getesteten (83/min) ($p = 0,22$). In der positiven Gruppe gab es keine Person mit einer bradykarden Herzfrequenz < 60 /min im Gegensatz zur negativen Gruppe, in der es 22 Patienten (2,6 %) gab. 15,6 % der Positiven hatten einen tachykarden Rhythmus von > 100 /min. Das Verhältnis von Patienten mit einer tachykarden Herzfrequenz in der negativen Gruppe war mit 14,3 % ähnlich. Somit ließ sich auch hinsichtlich der Herzfrequenz kein Unterschied zwischen beiden Gruppen finden.

3.4.3 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung lag in beiden Gruppen im Normbereich. (Median 97 % vs. 98 %, $p = 0,41$). Der Anteil einer pathologischen Sauerstoffsättigung ≤ 94 % war dabei in beiden Gruppen gleich groß (1,7 % positiv vs. 1,8 % negativ).

3.4.4 Körpertemperatur zuhause und in der Fieberambulanz

Wie in Abbildung 5 und 6 bereits veranschaulicht, wurde unter den Positiven signifikant öfter eine subfebrile (37,5–37,9 °C) Körpertemperatur gemessen. Dies galt sowohl für die Temperatur, die der Patient bei sich zuhause gemessen hatte (OR 2,36; KI 1,16–4,79; p-Wert = 0,02), als auch für die Temperatur, die vor Ort in der Fieberambulanz gemessen wurde (OR 2,54; KI 1,08–5,99; p-Wert = 0,03). Sowohl zuhause als auch in der Fieberambulanz wurde unter den Positiven öfter eine Körpertemperatur von ≥ 38 °C gemessen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße konnte dieser Unterschied jedoch nicht als signifikant bestätigt werden. In Tabelle 6 sind die Vitalparameter hinsichtlich absoluter Zahlen, Verhältnisse, Odds Ratios und p-Werte dargestellt.

Tabelle 6. Logistische Regression für die Vitalparameter als Risikofaktoren

	SARS-CoV-2- positiv N = 74		SARS-CoV-2- negativ N = 856				
Vitalparameter	Median (IQA)		Median (IQA)		OR	95 %-KI	p-Wert
SpO ₂ in [%]	97 (97–98)		98 (97–98)		1,00	1,00–1,00	0,41
HF in [min ⁻¹]	85,5 (75–100)		83 (75–94)		1,01	0,99–1,03	0,22
Systole in [mmHg]	120 (110–134)		125 (110–135)		0,99	0,97–1,00	0,13
Diastole in [mmHg]	80 (70–85)		80 (75–90)		0,98	0,95–1,01	0,16
	N/N_{total}	(%)	N/N_{total}	(%)	OR	95 %-KI	p-Wert
Körpertemperatur zuhause							
37,5–37,9 °C	12 / 60	20,0	96 / 853	11,2	2,36	1,16–4,79	0,02
≥ 38,0 °C	19 / 60	31,7	210 / 853	24,6	1,69	0,92–3,07	0,09
Körpertemperatur vor Ort*							
37,5–37,9 °C	7 / 47	14,9	52 / 756	6,9	2,54	1,08–5,99	0,03
≥ 38,0 °C	3 / 47	6,4	20 / 756	2,7	2,80	0,79–9,98	0,11
SpO₂							
< 94 %	1 / 58	1,7	15 / 838	1,8	0,94	0,12–7,34	0,95
≥ 94 %	57 / 58	98,3	823 / 838	98,2	Referenzgruppe		
Herzfrequenz							
< 60 / min	0 / 58	0,0	22 / 841	2,62	N = 0		
60–100 / min	49 / 58	84,5	699 / 841	83,1	Referenzgruppe		
> 100 / min	9 / 58	15,5	120 / 841	14,3	1,08	0,51–2,29	0,83

Systolischer Blutdruck in [mmHg]

Kein

Bluthochdruck 49 / 58 84,5 629 / 825 76,2 Referenzgruppe

Grad I

(140–159) 6 / 58 10,3 156 / 825 18,9 0,44 0,18–1,07 0,07

Grad II

(160–179) 3 / 58 5,2 31 / 825 3,8 1,11 0,32–3,83 0,87

Grad III (≥ 180) 0 / 58 0,0 9 / 825 1,1 N = 0**Diastolischer Blutdruck in [mmHg]**

Kein

Bluthochdruck 41 / 54 75,9 579 / 799 72,5 Referenzgruppe

Grad I (90–99) 9 / 54 16,7 162 / 799 20,3 0,76 0,36–1,60 0,47

Grad II

(100–109) 3 / 54 5,6 43 / 799 5,4 0,92 0,27–3,14 0,90

Grad III (≥ 110) 1 / 54 1,9 15 / 799 1,9 0,89 0,11–6,92 0,91

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall, IQA; Interquartilsabstand, HF; Herzfrequenz, BMI; Body-Mass-Index, SpO₂; Sauerstoffsättigung im Kapillarblut
Signifikante p-Werte $\leq 0,05$ sind fett dargestellt.

Die Daten sind an Alter und Geschlecht angepasst.

*Patienten, die angegeben hatten, innerhalb der letzten 12h Novaminsulfon, Ibuprofen oder Paracetamol eingenommen zu haben, wurden nicht miteinbezogen, siehe Tabelle 1.

3.5 Risikomodell

Zur weiteren Analyse wurde ein Risikomodell in einer multivariaten Analyse erstellt. Das beste multivariate Modell wurde erreicht, wenn Anosmie, Ageusie, Fiebergrad, Gliederschmerzen und der BMI miteinbezogen wurden. Zusätzlich wurde das finale Modell noch an Alter und Geschlecht angepasst, um einen potenziellen Störeffekt beider Parameter zu eliminieren.

Betrachtete man die Parameter einzeln, konnten Werte zwischen 0,57 (BMI) und 0,68 (Ageusie) erreicht werden. Die Kombination aller Werte (finale Modell) ergab einen exzellenten AUROC-Wert von 0,81. Die Visualisierung dieses finalen Risikomodells ist in Abbildung 8 dargestellt. Tabelle 7 zeigt die Daten zur Erstellung des Risikomodells.

Dies zeigt, dass anhand einer gründlichen Anamnese bereits sehr gut zwischen SARS-CoV-2-positiven und -negativen Patienten differenziert werden kann.

Tabelle 7. Parameter für das multivariate Risikomodell

Parameter	N_{total} im Modell	AUROC
Anosmie	923	0,66
Ageusie	925	0,68
Fiebergrad*	913	0,59
Gliederschmerzen	921	0,58
BMI	816	0,57
Anosmie + Ageusie	923	0,70
Fiebergrad + Gliederschmerzen	909	0,60
Anosmie + Ageusie + BMI	813	0,75
Finales Modell: Anosmie + Ageusie + BMI + Fiebergrad + Gliederschmerzen	797	0,81

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; AUROC: Area under the ROC curve

*Der Fiebergrad ergab sich aus der Körpertemperatur, die zuhause gemessen wurde.

Das finale Modell ist an Alter und Geschlecht angepasst.

Die Daten wurden bereits teilweise veröffentlicht in Trübner & Steigert et al., 2021.

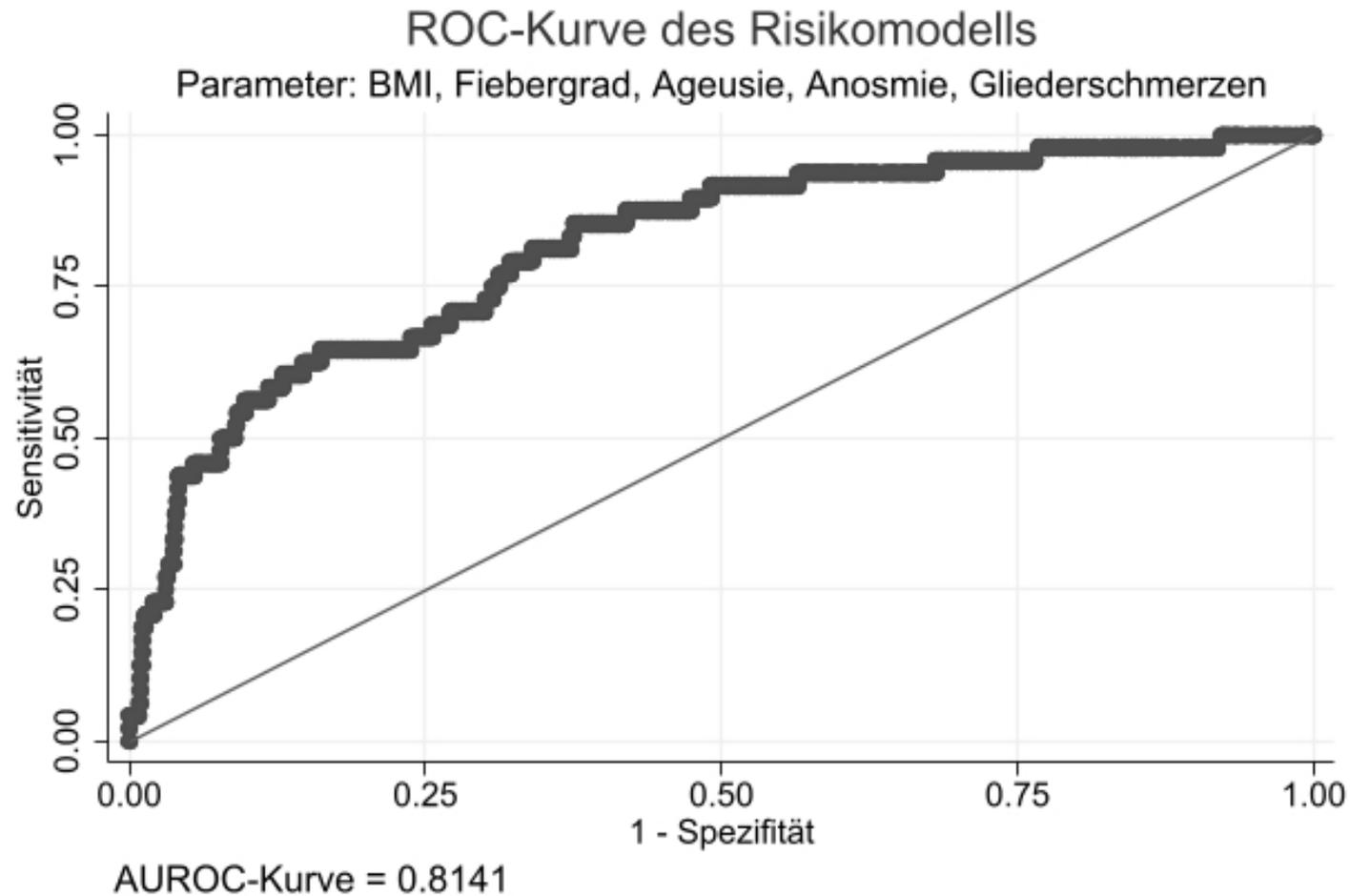


Abbildung 8. AUROC-Kurve des Risikomodells

Berücksichtigt wurden die Parameter BMI, Fiebergrad, Ageusie, Anosmie und Gliederschmerzen. Zusätzlich wurden noch Alter und Geschlecht als potenzielle Störfaktoren miteinbezogen.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Risikomodelle

In vielen Studien wurden Prädiktoren für die Schwere und Mortalität einer COVID-19-Erkrankung untersucht, wie Dorjee et al. in ihrer Metaanalyse zeigen konnten (Dorjee et al., 2020). Sie fanden heraus, dass das männliche Geschlecht, ein Alter ≥ 60 Jahre, Zigarettenkonsum und Vorerkrankungen wie COPD, AHT, Diabetes mellitus, eine Herzerkrankung oder Nierenversagen Prädiktoren für einen tödlichen Verlauf sind. Hingegen gibt es wenige Studien, in denen klinische Symptome als Prädiktoren bestimmt wurden, um eine SARS-CoV-2-Infektion mit anderen Mitteln als der molekularen Untersuchung oder mittels Antigenschnelltests zu detektieren.

Kurstjens et al. haben in einer Notaufnahme einen Corona-Score entwickelt, um COVID-19-Patienten leichter von anderweitig Erkrankten zu unterscheiden. Sie benutzten zusätzlich zur Anamnese noch Blutparameter eines Routinelabors (C-reaktives Protein, Laktatdehydrogenase, Ferritin, absolute Neutrophile-/Lymphozytenanzahl) und eine Röntgen- oder CT-Untersuchung des Thorax. Bei zwei verschiedenen Kohorten kamen sie auf exzellente AUROC-Werte von 0,94 bzw. 0,91. Für die Notaufnahme scheint dieser Corona-Score von großer Aussagekraft zu sein. Jedoch räumen die Autoren ein, dass milde Fälle einen niedrigen Score haben könnten und daher eventuell nicht detektiert werden können (Kurstjens et al., 2020).

Menni et al. identifizierten in einer großen Studie mithilfe einer App, typische Symptome. Mit den Daten versuchten sie zu prognostizieren, welche Patienten ein positives Testergebnis erhalten würden. Ihr Modell, welches den Verlust von Geruch und Geschmack, Fatigue, Husten, Appetitlosigkeit, Alter und Geschlecht beinhaltet, hatte einen akzeptablen AUROC-Wert von 0,76, der jeweils in einer Kohorte aus dem Vereinigten Königreich, als auch in einer US-amerikanischen Kohorte berechnet werden konnte (Menni et al., 2020).

Auch Sun et al. haben verschiedene Modelle erstellt. Das beste Modell wurde erreicht, wenn Kontakthistorie (wissentlicher Kontakt zu einem COVID-19-Infizierten), Vitalparameter, Symptome, Laborergebnisse und Röntgen- oder CT-Untersuchungen des Thorax miteinbezogen wurden (AUROC = 0,91). Ohne die Kontakthistorie hatte ihr Modell immer noch eine exzellente Aussagekraft bei einer AUROC = 0,88. Wurden jedoch Laborparameter, Röntgen- oder CT-Untersuchungen des Thorax und die Kontakthistorie weggelassen und somit nur die Symptome und demographischen Merkmale miteinbezogen, war die Aussagekraft ihres Modells deutlich schlechter (AUROC = 0,65) (Sun et al., 2020).

Im Vergleich zu dem letztgenannten Modell von Sun et al. wies das Modell dieser Arbeit, welches ebenfalls nur Symptome und demographischen Merkmale betrachtete, ein deutlich besseres Ergebnis auf (AUROC = 0,81). Es konnte gezeigt werden, dass die Aussagekraft des Modells weiter anstieg, wenn zusätzlich noch die Kontakthistorie und das Rauchverhalten mit einbezogen wurden (AUROC = 0,84) (Trübner & Steigert et al., 2021). Durch die Ergebnisse unserer Studie konnten wir mehrere Prädiktoren finden, die im ambulanten Setting mit einfachen Untersuchungsmethoden festzustellen sind. Diese dienen als Hilfestellung, um einen SARS-CoV-2-positiven Patienten zu identifizieren. Dabei war ein Hauptfokus, dass keine invasiven Untersuchungen am Patienten durchgeführt werden müssen.

4.1.2 Body-Mass-Index

Als ein besonders hervorstechender Prädiktor ist in unserer Studie der BMI zu nennen. Huang et al. konnten bereits in ihrer Studie zeigen, dass ein erhöhter BMI mit einem schlechten Krankheitsausgang assoziiert ist (R. Huang et al., 2020). Auch von anderen Virusinfektionen ist bekannt, dass Adipositas mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert ist. So diskutierten Cocoros et al. 2014, dass ein erhöhter BMI ein unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Influenza-Infektion ist (Cocoros et al., 2014). Moser et al. zeigten, dass auch bei anderen Viren, die respiratorischer Erkrankungen verursachen, der BMI ein unabhängiger Risikofaktor zu sein scheint (Moser et al., 2019).

Kassir zeigte, dass auch bei COVID-19 Fettleibigkeit eine Rolle in der Pathogenese spielt. So vermutete er, dass Patienten mit einem erhöhten BMI und somit mehr Fettgewebe anfälliger für SARS-CoV-2 sind, denn es konnte nachgewiesen werden, dass die Expression vom hACE-Rezeptor im Fettgewebe deutlich höher ist als die Expression im Lungengewebe. Dies könnte dazu führen, dass das Fettgewebe als ein Reservoir für SARS-CoV-2 fungiert, wie es auch bei anderen Viren der Fall ist. Vom Fettgewebe ausgehend könnte SARS-CoV-2 auf andere Gewebe übergreifen. Analog dazu könnte es möglich sein, dass wie schon bei Influenza A, Übergewichtige länger Viren ausscheiden (Kassir, 2020).

So kamen Kwok et al. zu dem Schluss, dass ein erhöhter BMI, sowohl mit einer erhöhten Mortalität, als auch einer erhöhten Empfänglichkeit für eine COVID-19-Erkrankung assoziiert zu sein schien (Kwok et al., 2020). Dies wurde in einer großen Fall-Kontrollstudie aus Mexiko bestätigt, bei der der BMI bei 12.304 SARS-CoV-2-positiven Patienten gegenüber 20.279 SARS-CoV-2-negativen aus der Kontrollgruppe signifikant erhöht war (Hernández-Garduño, 2020). Somit kann man befürworten, dass die Ständige Impfkommission (STIKO) entschied, Personen mit einem erhöhten BMI priorisiert zu impfen (Robert Koch-Institut, 2021a).

4.1.3 Anosmie und Ageusie

Auch der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns, besonders in Kombination, zeigte sich bei uns, wie auch in der Literatur, als besonders guter Prädiktor für eine Infektion. Dies konnte auch für die bisher aufgetretenen Varianten beobachtet werden (Vihta et al., 2021).

Rudberg et al. konnten in ihrer Studie über Symptome und Seroprävalenzen unter Arbeitenden im Gesundheitswesen zeigen, dass Anosmie und Ageusie jeweils bei über der Hälfte der Infizierten ein Symptom waren. Es zeigte sich verglichen mit Seronegativen, dass bei Geschmacks- und Geruchsverlust mit einem sehr großen Odds Ratio die Chance bestand, erkrankt zu sein (Rudberg et al., 2020). Dies zeigen auch Daten aus dieser Dissertation.

Meng et al. fanden in einem Review heraus, dass die Häufigkeit von Anosmie unter COVID-Patienten zwischen 33,9 % und 68 % liegt (Meng et al., 2020).

Auch Carrilo-Larco et al. konnten in ihrem Review zeigen, dass sowohl Anosmie als auch Dysgeusie / Ageusie jeweils häufig in mehreren Studien aufgetreten waren. Sie berichteten zudem, dass Patienten mit Anosmie ein etwa zehnfach höheres Risiko und Patienten mit Ageusie / Dysgeusie ein sechsfach höheres Risiko haben, infiziert zu sein (Carrillo-Larco & Altez-Fernandez, 2020). Vergleichbare Werte konnten auch in dieser Arbeit gefunden werden. Daher ist es sinnvoll, Anosmie und Ageusie in ein Screening einzubinden.

4.1.4 Erhöhte Körpertemperatur und Gliederschmerzen

Huang et al. berichteten bereits Januar 2020 über Fieber und Gliederschmerzen bei 41 Patienten, die sich auf einem Markt in Wuhan angesteckt hatten (C. Huang et al., 2020). Von diesen hatten 40 Patienten Fieber und 18 Patienten Gliederschmerzen.

In unserer Studie zeigte das Symptom Gliederschmerzen dabei eindeutig eine signifikante Assoziation mit einem positiven Testergebnis.

Bezüglich einer erhöhten Körpertemperatur ergab sich bei uns ein uneinheitliches Bild: Ein hoher Anteil Nichtinfizierter (35,8 %) hatte Fieber in der Anamnese angegeben, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten gefunden werden konnte. Dies betrifft sowohl die Körpertemperatur, die anamnestisch angegeben wurde, als auch die Körpertemperatur, die in der Fieberambulanz gemessen wurde. Grundsätzlich gab es jedoch unter den Positiven mehr Patienten mit einer erhöhten Körpertemperatur. Circa jeder zweite Patient gab anamnestisch eine erhöhte Körpertemperatur an. Bei weiterer Unterteilung der Gruppen nach angegebener Temperatur war es in der subfebrilen Gruppe möglich, einen signifikanten Unterschied festzustellen, nicht jedoch bei höheren Temperaturen.

Dieser Sachverhalt erklärt sich möglicherweise durch die Stichprobenverzerrung, die durch unsere Methodik und die suggestive Wirkung des Namens der Einrichtung (Fieberambulanz) entstanden ist. Der Name „Fieberambulanz“ hat

den Patienten möglicherweise vermittelt, dass Fieber bzw. eine erhöhte Temperatur ein Kriterium ist, weswegen man sich dort vorstellen sollte. Zudem wurden die Patienten von ihren Hausärzten an die Fieberambulanz überwiesen, weil eine entsprechende Grippesymptomatik vorlag. Außerdem wurden Patienten mit ausgeprägter Fiebersymptomatik eher stationär versorgt und erschienen somit nicht in unserer Studie. Dementsprechend ist es nachvollziehbar, dass kein großer Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Fiebers gefunden werden konnte, da das Symptom ähnlich oft in beiden Gruppen auftrat.

Nichtsdestotrotz wird Fieber in der Literatur als charakteristisches Symptom beschrieben (Marin et al., 2021) und sollte dementsprechend Bestandteil eines Screenings sein.

4.1.5 Respiratorische Symptomatik

4.1.5.1 Husten

Das Symptom Husten hatte in dieser Studie keine individuell erhöhte Assoziation mit einer COVID-19-Erkrankung gegenüber anderen grippeähnlichen Erkrankungen. Auch wenn Husten in dieser Arbeit, wie auch in anderen Studien ein häufiges Symptom ist, verweist dies vor allem auf die Komplexität und Schwierigkeit, COVID-19-Patienten zu detektieren.

4.1.5.2 Ruhe-und Belastungsdyspnoe

Interessanterweise beklagten sich unter den COVID-19-positiven Patienten signifikant weniger Patienten über Ruhedyspnoe im Vergleich zu den COVID-19-negativen Patienten. Bei der Belastungsdyspnoe gab es keinen Unterschied.

Wang et al. berichteten davon, dass unter 138 hospitalisierten COVID-19-Patienten 48 (34,8 %) Dyspnoe hatten, wobei sie nicht zwischen Ruhe- und Belastungsdyspnoe unterschieden. Darüber hinaus stellten Wang et al. in ihrer Studie fest, dass es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Dyspnoe gab, je nachdem, ob die Patienten auf die Intensivstation verlegt wurden oder nicht. So betrug die Häufigkeit der Dyspnoe unter den Patienten auf

Intensivstation 63,9 % und in der Vergleichsgruppe auf der Station nur 19,6 % (Wang et al., 2020). Bellan et al. kamen zu der Erkenntnis, dass Dyspnoe als Prädiktor für die Mortalität einer COVID-19-Erkrankung verwendet werden kann (Bellan et al., 2020).

Somit ist durchaus denkbar, dass die pulmonalen Symptome bei einer COVID-19-Erkrankung erst in einem späteren Stadium auftreten und Symptomkorrelate in Form von Dyspnoe den fortgeschrittenen Lungenschaden angeben. Zu Beginn der Erkrankung und bei einem milden Verlauf scheinen andere Symptome im Vordergrund zu stehen.

In unserer Studie gingen wir davon aus, dass wir Patienten erfassten, die sich in einem milden Stadium der Erkrankung befanden. Dies erklärte auch, warum in unserer Kohorte Dyspnoe in Ruhe (6,5 %) bzw. in Belastung (19,0 %) unter den COVID-Patienten kein häufiges Symptom war. Ein weiterer Punkt ist, dass besonders unter negativ getesteten Patienten, Ruhedyspnoe ein Hinweis auf eine bestehende andere Erkrankung sein kann. So gab es in unserer negativen Kohorte mehr Vorerkrankte. Besonders pulmonale Vorerkrankungen wie Asthma oder COPD waren häufiger bei den Negativen anzutreffen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass in der negativen Kohorte deutlich mehr Raucher (34,2 % vs. 9,0 %) waren (Trübner & Steigert et al., 2021).

4.1.6 Gastrointestinale Symptomatik

Ein Review über 6 Studien, die zu Beginn der Pandemie veröffentlicht worden waren, zeigte auf, dass gastrointestinale Symptome eine untergeordnete Rolle spielen. So variierte der Anteil an Diarrhoe zwischen 2 % und 14 % (Jiang et al., 2020).

Wong et al. diskutierten in ihrer Studie die gastrointestinalen Aspekte von SARS-CoV-2 vor dem Hintergrund, dass Viren im Stuhl nachgewiesen worden waren und der hACE2-Rezeptor häufig in gastrointestinalen Epithelzellen exprimiert wird. Jedoch zeigt sich auch in ihrer Übersichtsarbeit, dass in den Studien Diarrhoe (2–35,6 %), Übelkeit (1–17,3 %), Erbrechen (1–6,4 %) und

Bauchschmerzen (2,2–5,8 %) vergleichsweise selten genannt werden (Wong et al., 2020).

Auch in unserer Studie hat sich gezeigt, dass gastrointestinale Symptome keine guten Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung sind.

4.1.7 Vorerkrankungen

Dorjee et al. konnten in einer großen Metaanalyse zeigen, dass in den USA hospitalisierte COVID-19-Patienten zu einem größeren Anteil vorerkrankt waren als der Durchschnitt hospitalisierter Patienten in den USA der letzten Jahre. Für China wurde gezeigt, dass der Anteil an Vorerkrankungen etwa gleich groß war (Dorjee et al., 2020). In unserer Studie haben wir gezeigt, dass die positiv getestete Population nicht stärker vorerkrankt war als die Vergleichsgruppe, wobei in unserer Studie auch keine hospitalisierten Patienten betrachtet wurden. Insofern ist davon auszugehen, dass Vorerkrankungen eine Rolle für das Auftreten eines schweren Verlaufs spielen, jedoch nicht grundsätzlich ein Risikofaktor für den Erwerb einer Infektion darstellen.

4.1.8 ACE-Inhibitoren

Als nachgewiesen wurde, dass SARS-CoV-2 über den hACE2-Rezeptor in Zellen eindringt, wurde bereits früh Besorgnis darüber geäußert, dass Patienten mit einer Medikation die in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eingreift, möglicherweise empfänglicher für eine Infektion sind. Diese Vermutung basierte auf der Beobachtung, dass ACE-Inhibitoren die Menge an hACE2-Rezeptoren nachweislich steigern (Khashkusha et al., 2020). Dieser potenziell schädigende Zusammenhang konnte jedoch in weiteren Studien widerlegt werden (Mancia et al., 2020) (Reynolds et al., 2020). Bei uns zeigte die Einnahme von ACE-Inhibitoren oder Sartanen keinen signifikanten Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung. Insofern unterstützen die Daten dieser Arbeit den aktuellen Stand der Wissenschaft.

4.1.9 Individuelles Krankheitsempfinden

Die Analyse des subjektiven Krankheitsgefühls ergab, dass COVID-19-Patienten sich nicht zwangsläufig kränker fühlen als Personen, die andere Erkrankungen haben. Somit belegt ein mangelndes oder fehlendes Krankheitsgefühl, dass nicht jeder Patient die COVID-Infektion bemerkt. Über die Hälfte der positiv Getesteten gaben an, sich gesund (Stufe 1) oder nur wenig krank (Stufe 2) zu fühlen (siehe Tabelle 5). Dies trägt zur Gefährlichkeit und der hohen Übertragungsrates von SARS-CoV-2 bei. Zudem stellten sich auch negativ Getestete mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen vor, die behandelt werden mussten. Eine klare Unterscheidung zwischen SARS-CoV-2-Infizierten und Nicht-Infizierten in einer ärztlichen Einrichtung ist daher zwingend notwendig.

4.1.10 Vitalparameter

Bei der Analyse der Vitalparameter konnte gezeigt werden, dass sie abgesehen von der Körpertemperatur als Screening-Maßnahme nicht sinnvoll sind. Die Parameter Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung sind trotzdem im hausärztlichen Setting wichtig, um schwere Fälle einschätzen und bei Bedarf an ein Krankenhaus überweisen zu können. Besonders auf Intensivstationen haben Oxygenierung, die Herzfrequenz und der Blutdruck einen hohen Stellenwert, um eine etwaige Sepsis oder auch eine voranschreitende Zerstörung des Lungenparenchyms mit konsekutivem Sauerstoffabfall einschätzen zu können. Diese Werte können daher ein Prädiktor für einen schweren oder tödlichen Verlauf der Erkrankung sein (Marin et al., 2021) (Vaquero-Roncero et al., 2020) (Thibeault et al., 2021).

4.1.11 Sozial-demographische Faktoren

Zusätzlich zu den Symptomen und demographischen Risikofaktoren besteht bei Arbeitenden in kritischen Berufen, besonders im Gesundheitswesen und in Pflegeeinrichtungen ein erhöhtes Infektionsrisiko und sie müssen daher geschützt werden (Sommerstein et al., 2020). Außerdem hat sich gezeigt, dass

die Kontaktnachverfolgung eine bedeutende Rolle bei der Bekämpfung der Pandemie spielt (Li et al., 2020).

So konnte ein Modell, das im Rahmen der vorliegenden Studie erstellt wurde, und in dem die Kombination von Symptomen und die Kontakthistorie miteinbezogen wurde, eine sehr gute Performance hinsichtlich der Diskrimination von SARS-CoV-2-positiven und-negativen Patienten aufweisen (Trübner & Steigert et al., 2021). Des Weiteren wurde herausgearbeitet, dass die Meldung der Ärzte an das jeweilige Gesundheitsamt eine sehr hohe Übereinstimmung mit tatsächlich positiv Getesteten hat. Somit ist ärztlich geschultes Personal trotz bester Testungen immer noch unverzichtbar. Dies gilt vor allem im Kontext falsch negativer Testungen oder vertauschter / schlecht durchgeführter Tests, da somit die entschiedene Meinung eines Arztes bei falsch negativ Getesteten Ausbrüche verhindern kann.

4.2 Diskussion der Methodik

4.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden retrospektiv Anamnesebögen von potenziell mit SARS-CoV-2-Infizierten ausgewertet, die sich in der Fieberambulanz am Neckarpark in Stuttgart vorgestellt hatten. Dieser monozentrische Ansatz ist grundsätzlich als Limitation der Studie zu betrachten. Trotzdem kann die Studie ein heterogenes Patientenkollektiv vorweisen: Zum Zeitpunkt dieser Studie hatten Patienten mit milder bis moderater Grippesymptomatik aus Stuttgart und dem Umland keine andere Möglichkeit, sich untersuchen und testen zu lassen. Die Hausärzte der Umgebung hatten aus Angst vor einem praxisinternen Ausbruch all jene Patienten abgewiesen, die grippe-symptomatisch waren. Die Krankenhäuser waren zu dem Zeitpunkt weitgehend ausgelastet und nahmen daher nur schwere Fälle auf und testeten sie. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass diese Studie, bis auf die schweren Fälle, einen Großteil der symptomatischen Patienten aus dem Großraum Stuttgart gut abbildet.

4.2.2 Vergleich der Positivquote

Eine Positivquote (Quote der im Studienzeitraum positiv Getesteten) von 6,5 %, die nur leicht über dem Bundesdurchschnitt für den Zeitraum vom 04.04.2020 bis 15.05.2020 liegt, zeigt ebenfalls, dass die Studie über eine hohe externe Validität verfügt. Tabelle 8 zeigt eine genauere Auflistung der Positivquote pro Woche in der Fieberambulanz im Vergleich mit dem Bundesdurchschnitt.

Tabelle 8. Prozentualer Anteil positiv getesteter Patienten

Kalenderwoche	15	16	17	18	19	20	Ø
Fieberambulanz	13,3 %	6,6 %	4,8 %	2,3 %	2,1 %	0 %*	6,1 %
Deutschland	8,0 %	6,7 %	5,0 %	3,8 %	2,6 %	1,7 %	4,5 %

Die Daten für Deutschland wurden dem Robert Koch-Institut entnommen (Robert Koch-Institut, 2021b).

*Da der Studienzeitraum vom 04.04.2021 (Samstag) bis zum 15.05.2021 (Freitag) dauerte, fehlten für Kalenderwoche 14 und 20 Daten. Kalenderwoche 14 wurde aus diesem Grund nicht abgebildet. Für Kalenderwoche 20 gilt, dass das Wochenende nicht miteinbezogen wurde. Dadurch ist der Wert potenziell geringer. Der Durchschnittswert der Wochen 15–20 entspricht somit nicht der Gesamt-Positivquote der Studie.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass zu Beginn der Pandemie (im Frühjahr 2020) der Süden Deutschlands stärker betroffen war als der übrige Teil Deutschlands. Daher kann nur eine gute Aussage über die Symptome und demographischen Merkmale positiv Getesteter der ersten Welle im Großraum Stuttgart getroffen werden.

Dank der großen Fallzahl von initial 1.007 vorstellig gewordenen Patienten haben wir jedoch ein gutes Abbild der Situation für diesen Zeitraum. Dabei ist eine Ausschlussquote von 7,6 % eher als gering zu betrachten.

Dadurch, dass Patienten nur einmal getestet wurden, und weder Untersuchungen zum Zustand vorher oder nachher vorlagen, können Ergebnisse dieser Studie nur als Momentaufnahme bewertet werden. Dabei ist auch

denkbar, dass Patienten über Symptome der vergangenen Tage berichteten, bei Besuch der Fieberambulanz aber nicht mehr infektiös waren und somit negativ getestet wurden. Dies schmälert zwar den Unterschied zwischen beiden Gruppen, zeigt aber umso mehr, dass Unterschiede, die in dieser Studie zwischen beiden Gruppen als signifikant gefunden wurden, tatsächlich gute Prädiktoren sind.

4.2.3 Testungen

Als Testmethode wurde in dieser Studie auf den Goldstandard für die Diagnostik von COVID-19 (RT-PCR) zurückgegriffen. Der Hersteller des eingesetzten Tests gibt eine Sensitivität der limit of detection (LOD) mit 46 Kopien/ml an. LOD beschreibt dabei die Anzahl an Kopien/ml bei der 95 % der richtig positiven Proben als positiv erkannt werden. Die Spezifität wird mit 100 % angegeben. Somit kann davon ausgegangen werden, dass laborinterne Fehler als extrem gering einzuschätzen sind (Roche, 2021). Ein schlecht durchgeführter Abstrich kann natürlich trotzdem eine Fehlerquelle sein.

Auch über ein Jahr später ist RT-PCR immer noch der Goldstandard zum Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion. Im Rahmen der Öffnungsstrategien finden aber auch Schnelltests, die vergleichsweise einfach durchzuführen sind, immer mehr Verwendung. Dabei sollte die Aussagekraft besonders im Krankenhausbereich vorsichtig interpretiert werden. Yamayoshi et al. haben beispielsweise vier verschiedene Schnelltests hinsichtlich ihrer Sensitivität überprüft und sind zu dem Schluss gekommen, dass bei allen vier eine mangelhafte Detektionsrate von COVID-19-Patienten vorlag (Yamayoshi et al., 2020). Auch in Belgien wurde vor der mangelhaften Sensitivität der dort benutzten Antigen tests gewarnt (Schohy et al., 2020).

Damit Patienten nicht fälschlicherweise als „nicht-infektiös“ betrachtet werden, eignen sich Ergebnisse aus dieser Arbeit zur besseren Einschätzung, ob ein Patient COVID-19-verdächtig ist. Eine Empfehlung ist daher, Patienten bis zum Erhalt des RT-PCR-Ergebnisses weiterhin zu isolieren, wenn ein dringender klinischer Verdacht vorliegt, auch wenn ein Schnelltestergebnis negativ war.

4.2.4 Dokumentation der Anamnese

Im ärztlichen Untersuchungsbogen wurden Symptome vermerkt, die in den letzten 14 Tagen aufgetreten waren. Dabei wurde die Definition des Robert Koch-Instituts (RKI) zum damaligen Zeitpunkt verwendet, in der das infektiöse Intervall von COVID-Patienten mit 14 Tagen angegeben wurde. Dieser Fakt musste berücksichtigt und nur neu auftretende Symptome registriert werden. In unserer Studie wurden daher Symptome, die bereits vor einem Intervall von 14 Tagen bestanden hatten, nicht aufgenommen.

Mit dem retrospektiven Ansatz wurde auch ein passendes Design für das Ziel dieser Studie getroffen. Ziel war es, schnell verfügbare Parameter zu bestimmen, ohne aufwendige Untersuchungen durchzuführen, um abzuschätzen, ob Patienten infiziert sein könnten.

Da die Anamnesebögen, die ausgewertet wurden, unabhängig von dieser Studie in den Praxisalltag integriert wurden, ist davon auszugehen, dass durch die Bögen selbst keine Verzerrungen entstanden sind und die Ergebnisse dieser Studie ein realistisches Abbild der Wirklichkeit geben. Im Rahmen der zu Beginn noch nicht vollständig etablierten Abläufe kann es dabei aber durchaus zu Fehlern bei der Dokumentation gekommen sein. Auch unvollständig ausgefüllte Bögen, aufgrund von sprachlichen Barrieren, sind mögliche Fehlerquellen.

Bei der Anamneseerhebung ist man auf die Aussagen der Patienten angewiesen. Symptome sind im Gegensatz zu messbaren Werten schwer objektivierbar. Daher ist es möglich, dass Patienten die Darstellung ihrer Symptome übertrieben, um einen Abstrich zu erhalten. Dies zeigt sich beispielsweise an der hohen Anzahl an berichteter Anosmie in der negativen Gruppe, einem sonst seltenen Symptom. Durch mediale Berichterstattung war gegebenenfalls ein falsches Bewusstsein für dieses Symptom geschaffen worden, sodass Patienten eher dazu neigten, subjektive Wahrnehmungen wie Riechen und Schmecken als vermindert oder verändert zu interpretieren. Zu dieser Erkenntnis kamen auch die Autoren einer Studie, in der die Symptome von potenziell infizierten Patienten im Vereinigten Königreich analysiert wurden. Menni et al. untersuchten unter anderem, inwiefern Medienberichte über die Assoziation von Geschmacks-

/Geruchsverlust und COVID-19, Patienten in ihrer subjektiven Wahrnehmung von Symptomen beeinflussten. Sie zeigten, dass ein signifikanter Zusammenhang besteht (Menni et al., 2020). In unserer Studie wurde entschieden, nur absoluten Geruchs-/Geschmacksverlust als Symptom zu werten. Dadurch wurde versucht, diesen Fehler zu vermeiden. Trotzdem können sich Symptome als insignifikant dargestellt haben, da sie durch negativ-getestete Patienten fälschlicherweise häufig genannt wurden, um getestet zu werden. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass alle angesprochenen Fehlerquellen im klinischen Alltag ebenfalls bestehen.

4.2.5 Auswertung der Daten

Bei der statistischen Auswertung ist zu beachten, dass signifikante Ergebnisse einzelner Parameter aufgrund des großen Patientenkollektivs als sehr aussagekräftig einzuschätzen sind. Bei einer weitergehenden Subgruppenanalysen steigt der statistische Fehler jedoch schnell stark an, da durch Aufteilung in Subgruppen die absolute Fallzahl sehr klein werden kann. Dies zeigt sich bei der detaillierteren Analyse des BMI oder der Körpertemperatur. Daher wurde an vielen Punkten auf eine weitergehende Analyse der Subgruppen verzichtet.

Schlussendlich sind die Ergebnisse dieser Studie als realitätsnah einzuschätzen, was auch durch die hohe Übereinstimmung mit anderen Studien belegt wird. So zeigt sich in einem Review von Wiersinga et al. eine ähnliche Verteilung an Vorerkrankungen und Symptomen wie in unserer Studie (Wiersinga et al., 2020).

4.3 Ausblick

Zusammenfassend wurden in dieser Studie Anosmie, Ageusie, Gliederschmerzen, eine erhöhte Temperatur, der BMI und der inverse Zusammenhang der Ruhedyspnoe als einzelne Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung nachgewiesen.

Hierbei stechen insbesondere die deutlichen Unterschiede bei Anosmie und Ageusie hervor, die als Charakteristikum für diese Erkrankung gelten können. In zukünftigen Studien hierzu könnte möglicherweise mehr über die Entstehung von Geschmacks- und Geruchssinn bzw. dessen Verlust im Rahmen verschiedener Erkrankungen herausgefunden werden.

Auch der BMI als augenscheinlich nicht nur prädiktiver Faktor eines schweren Verlaufs, sondern auch der Ansteckung selbst, sollte weiter untersucht werden. Ein weitergehendes Entgegenwirken gegen die Überernährung in unserer Gesellschaft und eine priorisierte Impfung, sollte auch in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.

Unsere Studie zeigt auch, dass nur mithilfe einer ärztlich durchgeführten Anamnese und kurzen körperlichen Untersuchung, gut zwischen einem COVID-19-Patienten und einer anderen Erkrankung differenziert werden kann. Damit ist auch für die Zukunft wichtig, dass in Zeiten, in denen die Möglichkeit von molekularen Testungen nicht in großem Ausmaß gegeben ist oder diese lange dauern, ärztliche Untersuchungen unverzichtbar sind und keinesfalls ersetzt werden sollten. Dies gilt insbesondere für mögliche zukünftige Pandemiegeschehen, in denen Ressourcen jeglicher Art knapp werden könnten.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, klinische Risikofaktoren einer COVID-19-Erkrankung der ersten Welle in Deutschland in einem ambulanten Patientensetting zu identifizieren, um mit einfachen und schnell verfügbaren Methoden eine COVID-19-Erkrankung von anderen Krankheiten mit ähnlicher Begleitsymptomatik unterscheiden zu können.

Hierfür wurde eine monozentrische, retrospektive Studie durchgeführt, bei der ärztliche Untersuchungsbögen mit Daten zu demographischen Merkmalen, Vorerkrankungen, Symptomen und Vitalparametern ausgewertet wurden. Patienten, die die Fieberambulanz, eine von der Stadt Stuttgart als Testzentrum unter ärztlicher Aufsicht etablierten Einrichtung, vom 04.04.2020 bis zum 15.05.2020 besuchten, wurden einbezogen. Es wurde eine multivariate logistische Regression zur Erstellung eines Risikomodells durchgeführt, das Infizierte von Nichtinfizierten unterscheiden sollte. Die einzelnen Symptome wurden zudem in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht.

In der Studie wurden 930 Patienten erfasst, von denen 74 (8 %) mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Als individuelle Risikofaktoren unter den Symptomen wurden Anosmie (OR: 10,71; KI 6,07–18,9), Ageusie (OR: 9,3; KI 5,36–16,12), eine erhöhte Temperatur von 37,5–37,9 °C (vor Ort gemessen: OR: 2,54; KI: 1,08–5,99; anamnestisch: OR: 2,36; KI: 1,16–4,79) und Gliederschmerzen (OR: 1,95; KI: 1,18–3,23) gefunden. Ruhedyspnoe zeigte eine inverse Korrelation (OR: 0,32; KI: 0,11–0,89). Unter den demographischen Merkmalen wies insbesondere ein erhöhter BMI eine signifikante Assoziation mit einer COVID-19-Erkrankung auf ($p = 0,02$). Ein auf Basis dieser Ergebnisse erstelltes Risikomodell zeigte eine exzellente Detektionsrate (AUROC = 0,81).

Mit dieser Studie wurden einfach bestimmbare Parameter benannt, anhand derer die Abschätzung für eine COVID-19-Erkrankung bei Patienten mit grippeähnlichen Symptomen leicht durchzuführen ist. Diese Parameter sollten ergänzend zu den bereits etablierten molekularen Testmöglichkeiten angewandt werden, um eine schnelle Einschätzung zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

Abani, O., Abbas, A., Abbas, F., Abbas, M., Abbasi, S., Abbass, H., Abbott, A., Abdallah, N., Abdelaziz, A., Abdelfattah, M., Abdelqader, B., Abdul, B., Rasheed, A. A., Abdulakeem, A., Abdul-Kadir, R., Abdulmumeen, A., Abdul-Raheem, R., Abdulshukoor, N., Abdusamad, K. et al., Zuriaga-Alvaro, A. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)

Abu Mouch, S., Roguin, A., Hellou, E., Ishai, A., Shoshan, U., Mahamid, L., Zoabi, M., Aisman, M., Goldschmid, N., & Berar Yanay, N. (2021). Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*, 39(29), 3790–3793. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.087>

Amerland, A. (2020, 24. März). Corona-Shutdown verursacht Milliarden-Schaden. <https://www.springerprofessional.de/krisenmanagement-/risikomanagement/corona-shutdown-verursacht-milliarden-schaden/17821982>, aufgerufen am 27.04.2021

Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. (2020a, 4. März). Mangel an Schutzmasken behindert Kampf gegen SARS-CoV-2. *Deutsches Ärzteblatt*. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/110812/Mangel-an-Schutzmasken-behindert-Kampf-gegen-SARS-CoV-2>, aufgerufen am 07.05.2021

Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. (2020b, 1. Mai). COVID-19: Chirurgie in Zeiten der Pandemie. *Deutsches Ärzteblatt*. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213797/COVID-19-Chirurgie-in-Zeiten-der-Pandemie>, aufgerufen am 07.05.2021

Bellan, M., Patti, G., Hayden, E., Azzolina, D., Pirisi, M., Acquaviva, A., Aimaretti, G., Aluffi Valletti, P., Angilletta, R., Arioli, R., Avanzi, G. C., Avino, G., Balbo, P. E., Baldon, G., Baorda, F., Barbero, E., Baricich, A., Barini, M., Barone-Adesi, F. et al., Sainaghi, P. P. (2020). Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*, 10(1), 20731. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77698-4>

Böger, B., Fachi, M. M., Vilhena, R. O., Cobre, A. F., Tonin, F. S., & Pontarolo, R. (2021). Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control*, 49(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>

Carrillo-Larco, R. M., & Altez-Fernandez, C. (2020). Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Research*, 5. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>

Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., Chu, D. K., Akl, E. A., El-harakeh, A., Bognanni, A., Lotfi, T., Loeb, M., Hajizadeh, A., Bak, A., Izcovich, A., Cuello-Garcia, C. A., Chen, C., Harris, D. J., Borowiack, E. et al., Schünemann, H. J. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-

19: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 395(10242), 1973–1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

Cocoros, N. M., Lash, T. L., DeMaria, A., & Klompas, M. (2014). Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 8(1), 25–32. <https://doi.org/10.1111/irv.12156>

Czarska-Thorley, D. (2020, 18. September). EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>, aufgerufen am 29.04.2021

Deutscher Bundestag. (2021, April). 4. Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Bundesgesundheitsministerium. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/B/4_BevSchG_BGBL.pdf, aufgerufen am 30.06. 2021

Dhouib, W., Maatoug, J., Ayouni, I., Zammit, N., Ghammem, R., Fredj, S. B., & Ghannem, H. (2021). The incubation period during the pandemic of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 10(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01648-y>

Ding, S., & Liang, T. J. (2020). Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal–Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology*, 159(1), 53–61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.052>

Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

Dorjee, K., Kim, H., Bonomo, E., & Dolma, R. (2020). Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PloS One*, 15(12), e0243191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191>

Eastman, R. T., Roth, J. S., Brimacombe, K. R., Simeonov, A., Shen, M., Patnaik, S., & Hall, M. D. (2020). Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Central Science*, 6(5), 672–683. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>

Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., Zhang, C., Boyle, C., Smith, M., & Phillips, J. P. (2020). Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(21), 2049–2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb2005114>

Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 76(1), 3–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>

Gesundheit, B. für. (2021, Mai). Das offizielle Dashboard zur Impfkampagne der Bundesrepublik Deutschland. <https://impfdashboard.de/>, aufgerufen am 07.05.2021

Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y., Liang, W.-H., Ou, C.-Q., He, J.-X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.-L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L.-J., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T., Chen, P.-Y., Xiang, J. et al., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Gudi, S. K., & Tiwari, K. K. (2020). Preparedness and Lessons Learned from the Novel Coronavirus Disease. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 11(2), 108–112. <https://doi.org/10.34172/ijjoem.2020.1977>

Guo, Z.-D., Wang, Z.-Y., Zhang, S.-F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R.-B., Dong, Y.-Z., Chi, X.-Y., Zhang, M.-Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y.-W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1583–1591. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>

Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>

Hernández-Garduño, E. (2020). Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obesity Research & Clinical Practice*, 14(4), 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.06.001>

Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T. et al., Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Third edition). Hoboken, New Jersey: Wiley.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M. et al., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huang, R., Zhu, L., Xue, L., Liu, L., Yan, X., Wang, J., Zhang, B., Xu, T., Ji, F., Zhao, Y., Cheng, J., Wang, Y., Shao, H., Hong, S., Cao, Q., Li, C., Zhao, X., Zou, L., Sang, D. et al., Wu, C. (2020). Clinical Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Jiangsu Province, China: A Retrospective, Multi-Center Study (SSRN Scholarly Paper ID 3548785). Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3548785>

Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 35(5), 1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>

Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2021, Juni). COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, aufgerufen am 28.06. 2021

Kassir, R. (2020). Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obesity Reviews*, 21(6). <https://doi.org/10.1111/obr.13034>

Khashkhusa, T. R., Chan, J. S. K., & Harky, A. (2020). ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. *Journal of Cardiac Surgery*. <https://doi.org/10.1111/jocs.14582>

Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>

Kurstjens, S., Horst, A. van der, Herpers, R., Geerits, M. W. L., Hingh, Y. C. M. K., Göttgens, E.-L., Blaauw, M. J. T., Thelen, M. H. M., Elisen, M. G. L. M., & Kusters, R. (2020). Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing. *MedRxiv*, 2020.04.20.20067512. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20067512>

Kwok, S., Adam, S., Ho, J. H., Iqbal, Z., Turkington, P., Razvi, S., Le Roux, C. W., Soran, H., & Syed, A. A. (2020). Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clinical Obesity*. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>

Lancet, T. (2020). COVID-19: Protecting health-care workers. *The Lancet*, 395(10228), 922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9)

Lednický, J. A., Lauzardo, M., Fan, Z. H., Jutla, A., Tilly, T. B., Gangwar, M., Usmani, M., Shankar, S. N., Mohamed, K., Eiguren-Fernandez, A., Stephenson, C. J., Alam, M. M., Elbadry, M. A., Loeb, J. C., Subramaniam, K., Waltzek, T. B., Cherabuddi, K., Morris, J. G., & Wu, C.-Y. (2020). Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020.08.03.20167395. <https://doi.org/10.1101/2020.08.03.20167395>

Leli, C., Matteo, L. D., Gotta, F., Cornaglia, E., Vay, D., Megna, I., Pensato, R. E., Boverio, R., & Rocchetti, A. (2021). Performance of a SARS CoV-2 antigen rapid immunoassay in patients admitted to the Emergency Department. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the*

International Society for Infectious Diseases, S1201-9712(21)00597-X.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.043>

Li, Z., Chen, Q., Feng, L., Rodewald, L., Xia, Y., Yu, H., Zhang, R., An, Z., Yin, W., Chen, W., Qin, Y., Peng, Z., Zhang, T., Ni, D., Cui, J., Wang, Q., Yang, X., Zhang, M., Ren, X. et al., China CDC COVID-19 Emergency Response Strategy Team. (2020). Active case finding with case management: The key to tackling the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 396(10243), 63–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31278-2)

Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G., & Corrao, G. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(25), 2431–2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

Marin, B. G., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>

Meng, X., Deng, Y., Dai, Z., & Meng, Z. (2020). COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*, 41(5), 102581. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>

Menni, C., Valdes, A. M., Freidin, M. B., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Ganesh, S., Varsavsky, T., Cardoso, M. J., El-Sayed Moustafa, J. S., Visconti, A., Hysi, P., Bowyer, R. C. E., Mangino, M., Falchi, M., Wolf, J., Ourselin, S., Chan, A. T., Steves, C. J., & Spector, T. D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1037–1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>

Mina, M. J., Parker, R., & Larremore, D. B. (2020). Rethinking Covid-19 Test Sensitivity—A Strategy for Containment. *The New England Journal of Medicine*, 383(22), e120. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>

Miyara, M., Tubach, F., Pourcher, V., Morelot-Panzini, C., Pernet, J., Haroche, J., Lebbah, S., Morawiec, E., Gorochov, G., Caumes, E., Hausfater, P., Combes, A., Similowski, T., & Amoura, Z. (2020). Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>

Moser, J.-A. S., Galindo-Fraga, A., Ortiz-Hernández, A. A., Gu, W., Hunsberger, S., Galán-Herrera, J.-F., Guerrero, M. L., Ruiz-Palacios, G. M., Beigel, J. H., & La Red ILI 002 Study Group. (2019). Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 13(1), 3–9. <https://doi.org/10.1111/irv.12618>

Ong, S. W. X., Tan, Y. K., Chia, P. Y., Lee, T. H., Ng, O. T., Wong, M. S. Y., & Marimuthu, K. (2020). Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 323(16), 1610–1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>

Ong, S. W. X., Tan, Y. K., Sutjipto, S., Chia, P. Y., Young, B. E., Gum, M., Lau, S. K., Chan, M., Vasoo, S., Mendis, S., Toh, B. K., Leong, J., Barkham, T., Ang, B. S. P., Tan, B. H., Leo, Y.-S., Marimuthu, K., Wong, M. S. Y., & Ng, O. T. (2020). Absence of contamination of personal protective equipment (PPE) by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(5), 614–616. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.91>

Park, G.-S., Ku, K., Baek, S.-H., Kim, S.-J., Kim, S. I., Kim, B.-T., & Maeng, J.-S. (2020). Development of Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assays Targeting Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*, 22(6), 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.03.006>

Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 510–512. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2008017>

Gesellschaft für Aerosolforschung. (2021). Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung zum Verständnis der Rolle von Aerosolpartikeln beim SARS-CoV-2 Infektionsgeschehen. 26., https://ae00780f-bbdd-47b2-aa10-e1dc2cdeb6dd.filesusr.com/ugd/fab12b_647bcce04bdb4758b2bffcbe744c336d.pdf, aufgerufen am 08.06.2021

Public Health England. (2021). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. 39., <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>, aufgerufen am 30.06.2021

Raimann, F. J. (2020). SARS-CoV-2-Pandemie – eine Meta- Analyse zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Infektion. Neef V, Piekarski F, Zacharowski K, Raimann FJ: SARS-CoV-2-Pandemie – eine Meta- Analyse zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Infektion, 11–2020, 480–491. <https://doi.org/10.19224/ai2020.480>

Ravi, N., Cortade, D. L., Ng, E., & Wang, S. X. (2020). Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosensors and Bioelectronics*, 165, 112454. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112454>

Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., Hausvater, A., Newman, J. D., Berger, J. S., Bangalore, S., Katz, S. D., Fishman, G. I., Kunichoff, D., Chen, Y., Ogedegbe, G., & Hochman, J. S. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(25), 2441–2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>

Robert Koch-Institut. (2021a, Februar). RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlungen zur COVID-19-Impfung. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html>, aufgerufen am 30.06.2021

Robert Koch-Institut. (2021b). RKI - Coronavirus SARS-CoV-2—Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Testzahl.html, aufgerufen am 26.07.2021

Robert Koch-Institut. (2021c, September). Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=FFA2BDB6C8F2E8496BC645CFAEF5C28C.internet052?nn=13490888#doc13490982bodyText9, aufgerufen am 04.10.2021

Roche. (2021). SARS-CoV-2 cobas® 6800/8800 – Roche.de. <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/tests-parameter/sars-cov-2-cobas-6800-8800>, aufgerufen am 30.06.2021

Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

Rudberg, A.-S., Havervall, S., Månberg, A., Jernbom Falk, A., Aguilera, K., Ng, H., Gabrielsson, L., Salomonsson, A.-C., Hanke, L., Murrell, B., McInerney, G., Olofsson, J., Andersson, E., Hellström, C., Bayati, S., Bergström, S., Pin, E., Sjöberg, R., Tegel, H. et al., Thålin, C. (2020). SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nature Communications*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18848-0>

Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., Agrawal, M., & Alexander, A. (2020a). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, 173375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>

Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., Agrawal, M., & Alexander, A. (2020b). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, 173375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>

Schohy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A., & Rodriguez-Villalobos, H. (2020). Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104455. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>

Shakil, M. H., Munim, Z. H., Tasnia, M., & Sarowar, S. (2020). COVID-19 and the environment: A critical review and research agenda. *The Science of the Total Environment*, 745, 141022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141022>

Simons, D., Shahab, L., Brown, J., & Perski, O. (2020). The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* (Abingdon, England). <https://doi.org/10.1111/add.15276>

Sommerstein, R., Fux, C. A., Vuichard-Gysin, D., Abbas, M., Marschall, J., Balmelli, C., Troillet, N., Harbarth, S., Schlegel, M., Widmer, A., & Swissnoso. (2020). Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00763-0>

Streeck, H., Schulte, B., Kümmerer, B. M., Richter, E., Höller, T., Fuhrmann, C., Bartok, E., Dolscheid-Pommerich, R., Berger, M., Wessendorf, L., Eschbach-Bludau, M., Kellings, A., Schwaiger, A., Coenen, M., Hoffmann, P., Stoffel-Wagner, B., Nöthen, M. M., Eis-Hübinger, A. M., Exner, M. et al., Hartmann, G. (2020). Infection fatality rate of SARS-CoV2 in a super-spreading event in Germany. *Nature Communications*, 11(1), 5829. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19509-y>

Sun, Y., Koh, V., Marimuthu, K., Ng, O. T., Young, B., Vasoo, S., Chan, M., Lee, V. J. M., De, P. P., Barkham, T., Lin, R. T. P., Cook, A. R., Leo, Y. S., & National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. (2020). Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 786–792. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>

Tang, S., Mao, Y., Jones, R. M., Tan, Q., Ji, J. S., Li, N., Shen, J., Lv, Y., Pan, L., Ding, P., Wang, X., Wang, Y., MacIntyre, C. R., & Shi, X. (2020). Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment International*, 144, 106039. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106039>

Thibeault, C., Mühlemann, B., Helbig, E. T., Mittermaier, M., Lingscheid, T., Tober-Lau, P., Meyer-Arndt, L. A., Meiners, L., Stubbemann, P., Haenel, S. S., Bosquillon de Jarcy, L., Lippert, L., Pfeiffer, M., Stegemann, M. S., Roehle, R., Wiebach, J., Hippenstiel, S., Zoller, T., Müller-Redetzky, H. et al., Kurth, F. (2021). Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: A prospective observational study. *Infection*, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01594-w>

Trübner, F., Steigert, L., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021). Predictors of COVID-19 in an outpatient fever clinic. *PloS One*, 16(7), e0254990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254990>

US-National Institutes of Health. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>, aufgerufen am 20.08.2021

Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, NEJMSr2005760. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>

Vaquero-Roncero, L. M., Sánchez-Barrado, E., Escobar-Macias, D., Arribas-Pérez, P., Gonzalez-Porras, J. R., Bermejo-Martín, J. F., Doncel, C., Bastida, J. M., Hernández-Valero, A., Montoto, C. J.-G., Sánchez-Crespo, J., Alonso-Hernández, P., Bustos-García, D., Rodríguez-Calvo, A., Riesco-Galache, G., Alzibeiro, R., Hernández-Sánchez, A., Eiros, R., Vargas, M. C. et al., Sánchez-Hernandez, M. V. (2020). C-Reactive protein and SOFA score as early predictors of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain. *MedRxiv*, 2020.05.22.20110429. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110429>

Vihta, K.-D., Pouwels, K. B., Peto, T., Pritchard, E., Eyre, D. W., House, T., Gethings, O., Studley, R., Rourke, E., Cook, D., Diamond, I., Crook, D., Matthews, P. C., Stoesser, N., Walker, A. S., & Team, the C.-19 I. S. (2021). Symptoms and SARS-CoV-2 positivity in the general population in the UK (p. 2021.08.19.21262231). <https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262231>

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S. et al., ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Wolf, M. E., Luz, B., Niehaus, L., Bhogal, P., Bänzner, H., & Henkes, H. (2021). Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” Exposure. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/jcm10081599>

Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(5), 744–748. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>

World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>, aufgerufen am 28.06.2021

World Health Organization. (2020a, Januar). 2019-nCoV outbreak: First cases confirmed in Europe. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe>, aufgerufen am 27.04.2021

World Health Organization. (2020b, März). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>, aufgerufen am 10.01.2022

World Health Organization. (2020c, September). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>, aufgerufen am 26.07.2021

Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., Bonten, M. M. J., Dahly, D. L., Damen, J. A. A., Debray, T. P. A., de Jong, V. M. T., De Vos, M., Dhiman, P., Haller, M. C., Harhay, M. O., Henckaerts, L., Heus, P., Kammer, M., Kreuzberger, N. et al., van Smeden, M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: Systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>

Yamayoshi, S., Sakai-Tagawa, Y., Koga, M., Akasaka, O., Nakachi, I., Koh, H., Maeda, K., Adachi, E., Saito, M., Nagai, H., Ikeuchi, K., Ogura, T., Baba, R., Fujita, K., Fukui, T., Ito, F., Hattori, S., Yamamoto, K., Nakamoto, T. et al., Kawaoka, Y. (2020). Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/v12121420>

Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. (2021). Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(2), e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>

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

7 Eigenanteilserklärung

Hiermit versichere ich, Frank Georg Trübner, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel "Klinische Prädiktoren einer COVID-19-Erkrankung – Ergebnisse aus einer Fieberambulanz in Stuttgart " selbständig verfasst habe, dass ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe, dass ich alle wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommenen Aussagen als solche gekennzeichnet habe, dass die Arbeit weder vollständig noch in wesentlichen Teilen Gegenstand eines anderen Prüfungsverfahrens gewesen ist, und dass das in Dateiform eingereichte Exemplar mit dem eingereichten gebundenen Exemplar übereinstimmt.

Die Arbeit wurde unter der Aufsicht von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Zoller, Ärztlicher Direktor der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Klinikum Stuttgart und Frau Prof. Dr. Frick aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikum Tübingen erstellt. Die Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. Paul aus der Abteilung für Infektiologie des Klinikum Stuttgart.

Teile der Dissertationsschrift wurden bereits in Form einer Originalpublikation, sowie eines Posters, wie in Kapitel 8 „Veröffentlichungen“ angegeben, publiziert. Ich teile mit Frau Lisa Steigert in beiden Fällen die Erstautorenschaft. Wir waren gemeinsam für die Konzeption und Methodik der Studie verantwortlich. Bei der Datenerhebung konzentrierten wir uns auf verschiedene Themen. So betrachtete ich die Symptomatik der Patienten, sowie den Risikofaktor BMI, wohingegen Frau Steigert die sozialen Determinanten, die Verdachtsfallmeldung und die Exposition analysierte. Diesbezüglich wurden auch die statistische Auswertung und die Niederschrift der entsprechenden Anteile in der Publikation von dem jeweils Verantwortlichen übernommen. Themen, die die Studie im Allgemeinen betrafen, wie Fallzahlen und Informationen zu Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikation, wurden von Frau Steigert und mir in der Publikation gemeinsam bearbeitet und anschließend unabhängig voneinander in die Dissertationsschrift aufgenommen.

Die deskriptive Statistik für Parameter dieser Arbeit wurde selbstständig von mir durchgeführt. Auch die Fehlerauswertung, Tabellengestaltung und alle Graphen bis auf Abbildung 8 wurden selbstständig von mir erstellt. Bei der logistischen Regressionsanalyse, sowie der Modellierung und dem Design des Risikomodells (Abbildung 8) habe ich Unterstützung von Frau Doktor Feng aus dem Institut für Biometrie in Tübingen erhalten. Das in der Publikation gezeigte und in dieser Arbeit zitierte Risikomodell wurde auf Grundlage aller betrachteten Risikofaktoren sowohl von Frau Steigert als auch von mir erstellt.

Mir ist bewusst, dass ein Verstoß gegen die Grundregeln wissenschaftlichen Arbeitens als Täuschungs- bzw. Betrugsversuch gilt und entsprechende Konsequenzen nach sich zieht.

8 Liste der Veröffentlichungen

8.1 Wissenschaftliche Veröffentlichung

Trübner, F., Steigert, L., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W. G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., & Paul, G. (2021). Predictors of COVID-19 in an outpatient fever clinic.

PloS One, 16(7), e0254990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254990>

8.2 Posterbeiträge

Steigert, L., Trübner, F., Echterdiek, F., Jung, N., Schmidt-Hellerau, K., Zoller, W.G., Frick, J.-S., Feng, Y.-S., Paul, G., Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection In An Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study

15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin 2021 (virtuell), ISBN: 978-3-00-069192-8, https://www.kit-kongresse.de/assets/kit_2021_abstracts.pdf

Danksagung

Ich möchte mich hiermit ausdrücklich bei allen, die mich bei der Dissertation unterstützt haben, bedanken.

Besonders danke ich Professor Dr. Wolfram G. Zoller für die Annahme meiner Person als Doktorand sowie für seine Supervision und Hilfe bei der Durchführung der Studie und dieser Arbeit.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Professor Dr. Julia-Stefanie Frick dafür, dass sie mich als Doktorand angenommen hat, und möchte mich außerdem für den anregenden und motivierenden Austausch bedanken.

Im Besonderen gilt mein ausdrücklicher Dank meinem Betreuer, Herrn Dr. Gregor Paul, der jederzeit als engagierter und kompetenter Ansprechpartner zur Verfügung stand und mich mit seinem Rat hervorragend durch das Projekt geführt hat.

Ich bedanke mich auch bei Frau Dr. Lisa Steigert, die diese Arbeit stets als unverzichtbare Partnerin an meiner Seite begleitet hat. Ihre Motivation und ihr unermüdliches Engagement haben maßgeblich zum Erfolg beigetragen.

Ich danke nachdrücklich Frau Dr. You-Shan Feng für ihre Hilfestellungen und die konstruktive Zusammenarbeit während der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Fieberambulanz bedanken, die während der ersten Welle der Corona-Pandemie unermüdlich mit uns gemeinsam die Patientenversorgung sichergestellt haben. Hervorheben möchte ich dabei insbesondere Herrn Dr. Hans-Jörg Wertenaue, Herrn Dr. Boris Hartmann und Frau Veronika Schmidmeister.

Abschließend möchte ich mich sehr bei meiner Familie bedanken, die mich nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch auf meinem Weg durch das Medizinstudium stets unterstützt hat und immer an meiner Seite war.