

Internist 2020 · 61:1304–1307

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00897-8>

Online publiziert: 19. November 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

**Redaktion**

C. Bokemeyer, Hamburg

M. Hallek, Köln

C. Jacobshagen, Karlsruhe

W. Lehmacher, Köln

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

H. Wedemeyer, Hannover

M. Wehling, Mannheim

**Originalliteratur**

Ackermann M, Verleden ST, Kuehnel M et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

Primäre Todesursache der im Dezember 2019 erstmals beschriebenen Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) ist das progressive Lungenversagen. Über die pathophysiologischen Ursachen der Coronavirus-disease-2019(COVID-19)-Infektion ist bislang wenig bekannt, was eine zielgerichtete Therapie erschwert. Morphologische und molekulare Veränderungen der Lungen von COVID-19-Patienten sind weitgehend unbekannt. Pulmonale Fibrinthromben wurden berichtet, aber nicht systematisch untersucht. Auch wurden erhöhte D-Dimer-Werte und mikroangiopathische Veränderungen der Haut beschrieben, was Hinweis auf eine entzündliche vaskuläre Genese ist.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studie war es, die morphologischen und molekularen Veränderungen der Lungen von verstorbenen COVID-19-Patienten im Vergleich zu anderen autopsierten Lungen zu eruieren.

**M. Augustin<sup>1</sup> · M. Hallek<sup>1</sup> · S. Nitschmann<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland<sup>2</sup> Lippetal, Deutschland

# Morphologische und molekulare Veränderungen der Lungen von Patienten mit COVID-19

**Zusammenfassung der Studie****S. Nitschmann**

Lippetal, Deutschland

**Studiendesign**

Kontrollierte (Todesursache COVID-19 vs. Influenza A vs. nichtpulmonal) Untersuchung an 7 vs. 7 vs. 10 Lungenautopsien mit Mikrocomputertomographie (Mikro-CT), histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen, Transmissions- und Elektronenmikroskopie sowie Multiplexgenanalyse.

**Methodik**

Die Lungen von 7 verstorbenen COVID-19-Patienten, die während der Autopsie erhalten worden waren, wurden analysiert und mit 7 Lungen von im Jahr 2009 aufgrund eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) im Rahmen einer Influenza-A(H1N1)-Infektion Verstorbenen sowie 10 Spenderlungen, die nicht abgerufen worden waren, verglichen. Hierbei wurde auf eine bestmögliche Übereinstimmung von Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere vor dem Tod geachtet.

**Ergebnisse**

Es wurden 2 Lungen von Frauen (Durchschnittsalter 68,2 ± 9,2 Jahre) und 5 Lungen von Männern (Durchschnittsalter 80,0 ± 11,5 Jahre) mit COVID-19

untersucht. Die Kontrolllungen wurden bestmöglich gematcht: 2 weibliche (Durchschnittsalter 62,5 ± 4,9 Jahre) und 5 männliche Lungen (Durchschnittsalter 55,4 ± 10,9 Jahre) von Influenzapatienten sowie 10 Spenderlungen: 5 weibliche (Durchschnittsalter 68,2 ± 6,9 Jahre) und 5 männliche Lungen (Durchschnittsalter 79,2 ± 3,3 Jahre). Das Gewicht der Lungen der Influenzapatienten (2404 ± 560 g) war signifikant höher als das der COVID-19-Patienten (1681 ± 49 g) und dieses wiederum signifikant höher als das der Spenderpatienten (1045 ± 91 g).

Sowohl bei den Patienten, die an einem COVID-19-assoziierten Lungenversagen verstorben waren, als auch bei den Patienten, bei denen die Todesursache ein influenzaassoziiertes Lungenversagen war, wurde eine diffuse alveoläre Schädigung mit perivaskulären T-Zell-Infiltraten in der Lungenperipherie histologisch nachgewiesen: Die

**Take home message**

Zusammengefasst konnten Ackermann et al. zeigen, dass in der Pathogenese der „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) charakteristische vaskuläre Komponenten (Endothelitis, Thromboseneigung und intussuszeptive Angiogenese) eine zentrale Rolle einnehmen und die langwierigen und besonderen Verläufe des sekundären „acute respiratory distress syndrome“ bei COVID-19 erklären könnten. Um aus diesen Erkenntnissen neue Therapieansätze zu entwickeln, bedarf es weiterführender Untersuchungen der klinischen Implikation.

Hier steht eine Anzeige.



COVID-19-Lungen zeigten diffuse, nekrotische Alveolarschäden, eine Typ-2-Pneumozyten-Hyperplasie sowie lineare intraalveoläre Fibrinablagerungen. Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten bei den COVID-19- und Influenzalungen eine erhöhte Angiotensin-converting-enzyme-2-Expression in Alveolar- und Kapillarendothelzellen sowie im perivaskulären Gewebe und den Alveolen verglichen mit den Spenderlungen. Perikapillär wurde eine vergleichbare Anzahl von CD3-positiven T-Zellen bei COVID-19- und Influenzalungen detektiert, während bei den COVID-19-Lungen CD4-positive T-Zellen häufiger und CD8-positive T-Zellen sowie Neutrophile seltener gezeigt wurden. Die Multiplexanalyse der entzündungsbedingten Genexpression von 249 Genen zeigte bei 79 Genen ein COVID-19-spezifisches, bei 2 Genen ein influenzaspezifisches und bei 7 Genen ein vergleichbares Expressionsmuster.

Die histologische Untersuchung der Lungengefäße zeigte bei 4 der 7 COVID-19-Lungen und bei 4 der 7 Influenzalungen präkapilläre Thromben ohne vollständige Lumenobstruktion. Fibrinthromben der Alveolarkapillaren konnten in allen Lungen beider Gruppen gezeigt werden. Alveoläre Mikrothromben waren in den COVID-19-Lungen 9-mal häufiger zu finden ( $p < 0,001$ ), während postkapilläre Thromben in den Venolen seltener waren als in den Influenzalungen. Die histologischen Ergebnisse wurden durch 3-dimensionale Mikro-CT-Untersuchungen unterstützt, die einen nahezu vollständigen Verschluss der prä- und postkapillären Gefäße sowohl der COVID-19- als auch der Influenzalungen zeigten.

Elektronenmikroskopisch konnten bei den COVID-19-Lungen strukturelle Kapillardeformitäten, Kalibersprünge, Gefäßelongationen sowie Merkmale intussuszeptiver Angiogenese gezeigt werden. Mittels Transmissionselektronenmikroskopie konnten Endothelschäden sowie intrazellulär und extrazellulär SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Signifikant (2,7-mal) häufiger als bei den Influenza- und Spenderlungen waren intussuszeptive angiogene Merkmale sowie Merkmale der konventionellen

Keimangiogenese in den COVID-19-Lungen ( $p < 0,001$ ). In Relation zur Krankenhausverweildauer nahm der Grad der intussuszeptiven Angiogenese signifikant zu, verglichen mit den Influenzalungen. Die Multiplexanalyse der angiogeneseassoziierten Expression von 323 Genen zeigte bei 69 Genen ein COVID-19-spezifisches, bei 26 Genen ein influenzaspezifisches und bei 45 Genen ein vergleichbares Expressionsmuster.

### Kommentar

**Dr. med. M. Augustin, Prof. Dr. M. Hallek**

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

Seit Beginn der Ausbreitung des neuartigen Coronavirus im Dezember 2019 (SARS-CoV-2) konnte die klinische Wirksamkeit zweier Medikamente in der Therapie von COVID-19 nachgewiesen werden: Remdesivir [1] und Dexamethason [2]. Nichtsdestoweniger stellen insbesondere schwere COVID-19-Verläufe mit Entwicklung eines ARDS nach wie vor eine besondere Belastung für die Gesundheitssysteme dar.

Um die Entdeckung neuer, zielgerichteter Therapien voranzutreiben, ist das genaue Verständnis der Pathogenese und möglicher Schlüsselschritte essenziell. Aus diesem Grund wurden in der hier vorgestellten Arbeit die morphologischen und molekularen Veränderungen der Lungenautopsien von 7 COVID-19-Patienten, 7 Patienten mit sekundärem ARDS bei Influenzainfektion und 10 pulmonal gesunden Kontrollen untersucht.

Wie bereits bei anderen viralen Pneumonien mit ARDS beschrieben [3], konnte gezeigt werden, dass auch die Lungen von Patienten mit COVID-19 eine diffuse alveoläre Schädigung mit Infiltration perivaskulärer Lymphozyten aufweisen. Allerdings konnten Ackermann et al. in den Lungen von COVID-19-Patienten drei vor allem die Gefäße betreffende charakteristische Störungen nachweisen, die in den Lungen der Patienten mit Influenza zu vernachlässigen waren:

- Schwere Endothelschädigung mit einhergehendem intrazellulärem

Nachweis von SARS-CoV-2 (Endothelitis)

- Ausgedehnte Gefäßthrombosen mit Mikroangiopathie und Verschluss der alveolären Kapillaren
- Vermehrte intussuszeptive Gefäßneubildungen

Es ist zu vermuten, dass die ausgeprägte Endothelitis mit einhergehender Störung des Blutflusses und mikrovaskulärer Thromboseneigung zu einer vermehrten intussuszeptiven Gefäßneubildung führt, die mit Dauer des stationären Aufenthalts zunimmt. Diese charakteristischen angiozentrischen Störungen könnten sowohl das vermehrte Vorkommen arterieller Thromben [4] als auch die abweichenden, langwierigen Verläufe des sekundären ARDS im Rahmen einer COVID-19-Infektion [5] – insbesondere ausgeprägte Hypoxämien trotz guter Lungencompliance – erklären.

Es ist zu betonen, dass lediglich 7 Lungen von Patienten mit COVID-19 bzw. Influenza untersucht wurden, die statische Momentaufnahmen darstellen. Außerdem wurden die 7 Patienten mit COVID-19 zu Lebzeiten nicht mechanisch beatmet, während 5 der 7 Patienten mit Influenza unterstützend beatmet wurden, was die Auswertung beeinflusst haben könnte.

Zusammengefasst konnten Ackermann et al. zeigen, dass charakteristische vaskuläre Komponenten (Endothelitis, Thromboseneigung und intussuszeptive Angiogenese) in der Pathogenese der COVID-19 eine zentrale Rolle einnehmen und die langwierigen und besonderen Verläufe des sekundären ARDS bei COVID-19 erklären könnten. Um aus diesen Erkenntnissen neue Therapieansätze entwickeln zu können, bedarf es weiterführender Untersuchungen der klinischen Implikation.

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. M. Augustin**

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)

Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland  
max.augustin@uk-koeln.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Augustin, M. Hallek und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

## Literatur

1. Beigel JH et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>
2. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19—Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 2020 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
3. Shah RD, Wunderink RG (2017) Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 38(1):113–125
4. Lax SF et al (2020) Pulmonary arterial thrombosis as an important complication of COVID-19 pulmonary disease: letter to the editor. *Virchows Arch* 477(3):467–468
5. Marini JJ, Gattinoni L (2020) Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 323(22):2329–2330

## Qualität in der onkologischen Chirurgie

Am 20. Januar 2021 startet der interdisziplinäre Online-Kongress „Quality of Cancer Care“ (QoCC) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Unter dem Motto „Qualität in der onkologischen Chirurgie“ bietet die Konferenz für einen Monat digitale Tutorials, Posterwalks sowie spannende Vorträge ([www.qocc.de](http://www.qocc.de)). Im Interview spricht Professor Pompiliu Piso, Vorsitzender der Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DKG, über die Kongressthemen.

### Herr Professor Piso, warum dieser Fokus auf die onkologische Chirurgie?

Medien berichten häufig über Durchbrüche in der medikamentösen Tumortherapie. Dabei wird übersehen, dass 80 Prozent aller Krebspatient\*innen im Laufe ihrer Erkrankung operiert werden. In frühen Tumorstadien ist die OP oft die einzige Chance auf Heilung, eine schlechte OP lässt sich durch andere Therapien kaum kompensieren. Deshalb ist die Qualität in der onkologischen Chirurgie so wichtig.

### Wo steht die onkologische Chirurgie?

Es wird mehr minimal-invasiv operiert und die OP-Planung hat sich verbessert. Dadurch sind nicht nur die Komplikationsraten und die Sterblichkeit zurückgegangen, sondern auch die Raten kurativer Resektionen gestiegen. Mittlerweile ist die Chirurgie auch bei der Behandlung metastasierter Stadien etabliert. Außerhalb von spezialisierten Zentren ist die Sterblichkeit bei manchen komplexen Eingriffen, z.B. im Bereich von Speiseröhre oder Pankreas, trotzdem noch zu hoch.

### Wir brauchen also mehr onkologisch-chirurgische Forschung?

Richtig. Weniger als ein Prozent der Patient\*innen in Europa werden derzeit in chirurgisch-onkologischen Studien eingeschlossen. Das liegt zum Teil an der mangelnden Finanzierung: Das Sponsoring durch Pharmaunternehmen, wie in der Arzneimittelentwicklung üblich, entfällt bei chirurgischen Studien. Außerdem lässt die hohe Arbeitsbelastung für Operateure oft wenig Zeit für Forschung. Dennoch ist die Forschungsmotivation sehr hoch und gerade in der Onkolo-

gie bietet sich die Bildung interdisziplinärer Netzwerke an, in denen Chirurg\*innen gemeinsam mit anderen Expert\*innen eine Forschungsfrage verfolgen.

### Gibt es solche Kooperationen?

Ja, etwa die geplante Studiengruppe Viszeralonkologie, ein gemeinsames Projekt der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der DKG und der ACO. Dort sind Chirurg\*innen von Beginn an und auf Augenhöhe am Konzept einer Studie beteiligt.

### Wie steht es um die Versorgungsqualität in der onkologischen Chirurgie?

In Deutschland weisen mittlerweile mehr als 1000 Zentren eine DKG-Zertifizierung auf. An diesen Zentren treffen sich alle an der Behandlung beteiligten Fachrichtungen regelmäßig zu interdisziplinären Tumorkonferenzen. Wer dort operiert, muss in der jeweiligen Krebsart erfahren sein und bestimmte Qualitätsindikatoren erfüllen. Diese Spezialisierung ist die Zukunft. Dennoch brauchen wir Versorgungsforschung, um flächendeckend mehr über Qualitätsunterschiede in der chirurgischen Versorgung zu erfahren. Durch das StuDoQ-Register der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) haben wir sehr viele Erkenntnisse gewinnen können. Wir müssen überlegen, wie alle Register zur Wissensgenerierung beitragen können. Auch das ist Thema beim QoCC.

### Wie gut sind Chirurg\*innen für die besonderen Anforderungen der Onkologie gerüstet?

Sie sind sehr gut ausgebildet und genießen international einen sehr guten Ruf. Darüber hinaus hat die ACO gemeinsam mit der European Society of Surgical Oncology ein einjähriges Curriculum zur Chirurgischen Onkologie entwickelt, das auf dem QoCC vorgestellt wird. Wir hoffen, dass sich das Curriculum als Standard in Deutschland etabliert.

*Dr. Katrin Mugele, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., [mugele@krebsgesellschaft.de](mailto:mugele@krebsgesellschaft.de)*

