

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Prof. med. W. Bloch

**Untersuchungen zu morphologischen und funktionellen
Veränderungen von Erythrozyten nach COVID-19:
Eine geschlechterdifferenzierte Betrachtung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lars Eric Ibershoff
aus Lingen (Ems)

promoviert am 24. März 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. D. Pesta

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommene Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: PD Dr. Marijke Grau.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente und Messungen im Labor sind nach entsprechender Anleitung durch PD Dr. Marijke Grau von mir selbst durchgeführt worden. Im Rahmen ihrer eigenen Abschlussarbeit erhob Frau Janina Bros Daten, sodass bei der Datenerhebung eine Zusammenarbeit bestand. Unterstützung erfolgte zudem durch die technische Assistentin Bianca Collins, während Fabian Tomschi und Emily Zollmann punktuell aushalfen.

Die Koordination und Entnahme der Blutproben erfolgte dabei durch Anke Schmitz und Katharina Diebold.

Die statistischen Auswertungen wurden von mir selbst vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.09.2025

Unterschrift:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wilhelm Bloch für die Ermöglichung der Promotion, die freundliche Betreuung sowie die unkomplizierte Kommunikation bedanken.

Ein besonderer Dank gilt zudem Frau PD Dr. Marijke Grau für die sehr zuverlässige und hilfsbereite Betreuung im gesamten Zeitraum des Projekts.

Ebenfalls möchte ich mich bei Janina Bros, Bianca Collins, Fabian Tomschi und Emily Zollmann für die angenehme gemeinsame Zeit im Labor bedanken.

Außerdem gilt mein Dank allen Probanden und Probandinnen für Ihre Teilnahme an der Studie.

Vom ganzen Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt zu jeder Zeit. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Christine und Berthold, die mich seit Beginn des Studiums immer unterstützt haben. Auch danke ich meiner Schwester Nicola, dass ich mich jederzeit an sie wenden konnte und sie für jegliche Fragen bereitstand. Ebenso möchte ich mich bei meiner Freundin Lotte bedanken, die mich während der gesamten Zeit bestärkt hat und immer für mich da war.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	14
2.1. COVID-19	15
2.1.1. Allgemeine Informationen und Epidemiologie	15
2.1.2. Struktur, Aufbau und Virusvarianten	18
2.1.3. Pathophysiologie	22
2.1.4. Klinik	25
2.1.5. Therapie und Prävention	28
2.2. Erythrozyten	30
2.2.1. Aufbau und Morphologie	30
2.2.2. Bildung, Stoffwechsel, Abbau	33
2.2.3. Physiologie	36
2.2.4. Hämorheologische Eigenschaften	42
2.2.5. Erythrozytenparameter	46
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	50
3. MATERIAL UND METHODEN	51
3.1. Material	51
3.1.1. Geräte	51
3.1.2. Verbrauchsmaterialien und Chemikalien	52
3.1.3. Verwendete Lösungen	54
3.1.4. Verwendete Software	55
3.1.5. Kits und Antikörper	56
3.2. Studienteilnehmende und -verlauf	57
3.3. Methoden	58
3.3.1. RBC-Parameter	58
3.3.2. RBC-Verformbarkeit	60
3.3.3. RBC-Osmoscan	63
3.3.4. RBC-Aggregation	65
3.3.5. Morphologische Veränderungen	68

3.3.6.	Phosphorylierung RBC-NOS Serin 1177	69
3.3.7.	Nitrotyrosin	71
3.4.	Datenanalyse	72
4.	ERGEBNISSE	73
4.1.	RBC-Parameter	73
4.2.	RBC-Verformbarkeit	77
4.3.	RBC-Osmoscan	78
4.4.	RBC-Aggregation	81
4.5.	Morphologische Veränderungen	82
4.6.	Phosphorylierung RBC-NOS Serin 1177	85
4.7.	Nitrotyrosin	87
4.8.	Zusammenfassung Ergebnisse	89
5.	DISKUSSION	90
5.1.	Blutparameter	90
5.2.	Morphologische Veränderungen	95
5.3.	Rheologische Parameter	97
5.4.	Aktivität RBC-NOS	101
5.5.	Nitrosativer Stress	102
5.6.	Limitationen und Zusammenfassung	104
6.	LITERATURVERZEICHNIS	106
7.	ANHANG	127
7.1.	Abbildungsverzeichnis	127
7.2.	Tabellenverzeichnis	128

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2
Akt	Proteinkinase B
AP-1	Aktivator-Protein-1
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
Aqua dest.	Aqua destillata
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
A/V-Verhältnis	Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis
CCD-Kamera	Kamera mit einem 'ladungsgekoppelten Bauteil'
CD147	Cluster of differentiation 147 = Basigin
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CT	Computertomographie
δ-ALAS	Delta-Aminolävulinatsynthase
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
d.h.	'das heißt'
EI	Elongationsindex
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
engl.	Englisch
et al.	'et alia', und andere
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EPO	Erythropoetin
griech.	Griechisch
GSH	Glutathion
GTP	Guanosintriphosphat
Hb	Hämoglobin
HCoV	Humanes Coronavirus
Hkt	Hämatokrit
HRP	Meerrettich-Peroxidase
IFCC	Internationalen Vereinigung für Klinische Chemie und Labormedizin

Ig	Immunglobuline
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IRF	Interferon-Regulationsfaktoren
lat.	Lateinisch
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome-coronavirus
MHC	Major histocompatibility complex class
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88
NAAT	Nukleinsäure-Amplifikationstests
nABS	Neutralizing antibodies
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGS	Normal Goat Serum
NA ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
NAD / NADH	Nicotinamidadenindinukleotid / reduzierte Form
NADP / NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat / reduzierte Form
nNOS	Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
PAMP	Pathogen-assoziiertes molekulares Muster
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFA	Paraformaldehyd
PGE2	Prostaglandin E2
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PRR	Pattern-Recognition-Rezeptoren
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RBC	Red blood cell
RDW	Red cell distribution width
RIG-I	Retinoic acid inducible gene
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Reaktive Stickstoffspezies
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
rRT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion in Echtzeit
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TBS	Tris-Phosphat-Saline-Puffer
TIR	Toll/Interleukin-1-Rezeptordomäne
TLR-4	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAF6	TNF receptor-associated factor 6
TRIF	Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN-beta
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
WHO	World Health Organization

Chemische Symbole

2,3-BPG	2,3-Bisphosphoglycerat
Ca ²⁺	Calcium
CH ₃ OH	Methanol
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
H ⁺	Wasserstoff-Protonen
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
Fe	Eisen
Fe ²⁺	zweiwertige Eisen-Ion
Fe ³⁺	dreiwertiges Eisen-Ion
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
KCl	Kaliumchlorid
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natronlauge
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NiSO ₄	Nickel-II-Sulfat
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂ ⁻	Nitrit (NO ₂ ⁻)
O ₂	Sauerstoff
O ₂ ^{·-}	Superoxid-Anion
OH [·]	Hydroxyl-Radikale
ONOO ⁻	Peroxynitrit

Einheiten

°C	Grad Celcius
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter/Sekunde
G	Gramm
L	Liter
l/min	Liter/Minute
m, m ² , m ³	Meter, Quadratmeter, Kubikmeter
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPas	Millipascalsekunden
Pa	Pascal
s	Sekunde

Vorsätze

<u>Präfix</u>	<u>Name</u>	<u>Potenz</u>
f	Femto	10 ⁻¹⁵
p	Piko	10 ⁻¹²
n	Nano	10 ⁻⁹
μ	Mikro	10 ⁻⁶
m	Milli	10 ⁻³
c	Zenti	10 ⁻²
d	Dezi	10 ⁻¹
k	Kilo	10 ³

1. Zusammenfassung

Seit dem Ausbruch im Jahr 2019 stellt COVID-19 eine weltweite gesundheitliche Herausforderung dar. Die Erkrankung ist durch ein breites Spektrum klinischer Verläufe gekennzeichnet, welche von asymptomatischen Infektionen bis hin zu schwerwiegenden systemischen Krankheitsverläufen reicht. Zunehmend rücken dabei potenzielle Veränderungen der Erythrozyten in den Fokus der Pathophysiologie.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, geschlechterdifferenziert mögliche morphologische und funktionelle Veränderungen von Erythrozyten (RBC, engl. red blood cells) nach einer SARS-CoV-2 Infektion zu untersuchen. Bisherige Untersuchungen zeigten RBC-Veränderungen vor allem bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen. In dieser Arbeit wurden durchschnittlich 60,7 Tage nach SARS-CoV-2 Infektion verschiedene Veränderungen der Erythrozyten festgestellt werden. Die Studie wurde an 58 Probanden und Probandinnen durchgeführt, welche überwiegend einen milden typischen COVID-19-Krankheitsverlauf zeigten. Dazu wurden 42 Teilnehmende als gesunde Kontrollen eingebunden. Neben den RBC-Parametern umfasste diese Studie auch die Untersuchung der hämorheologischen Eigenschaften der Erythrozyten. Hierzu erfolgte die Analyse der Verformbarkeit, der osmotisch induzierten Verformbarkeit und der Aggregation der Erythrozyten. Darüber hinaus wurden potenzielle morphologische Veränderungen erfasst. Die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase-Isoform in den Erythrozyten (RBC-NOS) wurde anhand der Phosphorylierung am Serin 1177-Rests bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Quantifizierung des nitrosativen Stresses über die Messung der Nitrotyrosinkonzentration.

Bei den Blutparametern konnte bei der männlichen COVID-19-Gruppe eine Abnahme des Hämoglobins, des Hämatokrits, des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) und des mittleren korpuskulären Hämoglobingehaltes (MCH) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden. Bei den Frauen sank das MCV nach COVID-19. Zudem konnten sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen nach COVID-19 Veränderungen der rheologischen RBC-Parameter festgestellt werden. Die Erythrozyten wiesen eine verringerte Verformbarkeit auf, welches auch unter einem osmotischen Gradienten bestätigt werden konnte. Eng damit verknüpft scheinen morphologische Veränderungen zu sein. Im Gegensatz zur physiologischen RBC-Form konnten Membranausstülpungen und besonders elongierte Erythrozyten beobachtet werden. Dies führt vermutlich zu Veränderungen der Dynamik im Blutfluss in der Mikrozirkulation, in welcher eine physiologisch intakte Membran und eine hohe Verformbarkeit essenziell sind. Des Weiteren konnte eine vermehrte Phosphorylierung der RBC-NOS am Serin 1177-Rests nachgewiesen werden, welches auf eine erhöhte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) hinweist. Dieses hat positiven Einfluss

auf die RBC-Verformbarkeit und könnte als Kompensation dienen, welche aber nicht die physiologische Verformbarkeit aufrechterhalten kann. Bei den männlichen Probanden konnte auch eine Erhöhung der minimalen Scherkraft, die notwendig ist, um eine Aggregation der Erythrozyten zu verhindern, nach COVID-19 festgestellt werden. Die beobachteten Membranveränderungen könnten die Kontaktfläche der Erythrozyten vergrößern, sodass höhere Kräfte zur Disaggregation notwendig wären. Es konnte eine erhöhte Konzentration von Nitrotyrosin bei der weiblichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen detektiert werden. Dies deutet auf eine Erhöhung des nitrosativen Stresses hin, aus welchem möglicherweise strukturelle Schäden resultieren. Die beobachteten RBC-Veränderungen scheinen eng miteinander verknüpft zu sein und sich gegenseitig zu bedingen. Bis auf die Veränderung der Nitrotyrosinkonzentration konnten die RBC-Veränderungen vor allem in der männlichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Erythrozyten nach COVID-19 mit mildem Krankheitsverlauf weitreichende Veränderungen zeigten, welche auch nach akutem Krankheitsstadium bestehen blieben. Durch die erythrozytären Veränderungen würden sich bestimmte Symptome von COVID-19, wie Fatigue oder respiratorische Probleme, erklären. Es sind weitere Studien notwendig, um die genauen Pathomechanismen sowie die Auswirkungen zu bestimmen. Darüber hinaus könnten die Ergebnisse einen Ansatz für neue Therapiemöglichkeiten bringen. Zudem zeigt die Studie abermals den hohen Stellenwert von präventiven Maßnahmen zur Verhinderung einer Infektion mit dem SARS-CoV-2.

2. Einleitung

Im Jahr 2019 löste das damals neuartige Coronavirus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) weltweit die Pandemie akuter Atemwegserkrankungen aus, welche als coronavirus disease 2019 (COVID-19) beschrieben werden.¹ Das hochinfektiöse Virus mit hoher Übertragungsrate hatte und nimmt weiterhin weltweiten Einfluss auf viele Bereiche des Lebens. Die Pathophysiologie und Symptomatik von COVID-19 stellt sich nach wie vor sehr variabel dar und ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Neben teils asymptomatischen Krankheitsverläufen kommt es zu milden, die oberen Atemwege betreffenden Symptomen, aber auch zu schweren lebensbedrohlichen Verläufen mit Multiorganversagen bis hin zu letalen Verläufen.²

In dieser Arbeit sollen mögliche morphologische und funktionelle Veränderungen der Erythrozyten nach COVID-19 untersucht und daraus resultierende Folgen beschrieben werden. In vorangegangenen Studien wurden bereits pathophysiologische Veränderungen der Erythrozyten nach SARS-CoV-2 Infektion aufgezeigt, jedoch wurden vor allem Erkrankte mit schwerem COVID-19-Krankheitsverlauf untersucht.³⁻⁶ Zudem unterscheiden sich bestimmte Blutparameter der Erythrozyten physiologisch bei den Geschlechtern, sodass eine geschlechtsdifferenzierte Betrachtung erfolgt.⁷⁻⁹ Darüber hinaus wurde bereits beschrieben, dass der Schweregrad des COVID-19-Krankheitsverlaufs^{10,11} und das Auftreten von persistierender Symptomatik nach akutem Verlauf¹² möglicherweise geschlechterassoziiert sind. In dieser Arbeit möchte ich deswegen insbesondere auf pathophysiologische Veränderungen der Erythrozyten bei einem mildem Krankheitsverlauf sowie auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Geschlecht eingehen.

Es wird außerdem über eine länger anhaltende Symptomatik und Leistungseinschränkung über Wochen und Monate nach SARS-CoV-2 Infektionen, welche sehr heterogen und variabel sein können, berichtet. Diese länger anhaltende Symptomatik nach dem akuten COVID-19-Krankheitsverlauf wird uneinheitlich als „Post-akutes COVID-19“ oder „Long-COVID-19“ bezeichnet.^{13,14} Bis zum Stand August 2025 liegen keine einheitlichen Einschlusskriterien vor. Es wird zudem weiterhin nach einer ursächlichen Pathophysiologie gesucht.^{13,15,16} Veränderungen der Erythrozyten könnten hier möglicherweise Erklärungs- und Therapieansätze liefern.

Im Folgenden wird der für das Verständnis dieser Dissertation relevante theoretische Hintergrund dargestellt. Zunächst erfolgt die Einführung in die Erkrankung COVID-19 (siehe 2.1.). Neben allgemeinen Informationen und epidemiologischen Fakten folgen Informationen zur Struktur, zum Aufbau und zu nachgewiesenen Virusvarianten des SARS-CoV-2. Es folgt eine Darstellung zur Pathophysiologie, ehe sich die klinische Präsentation und die aktuelle Diagnostik von COVID-19 anschließen. Abschließend erfolgt eine Übersicht über die derzeitigen Therapie- sowie Präventionsmöglichkeiten.

Im darauffolgenden Abschnitt wird der theoretische Hintergrund zu den Erythrozyten erläutert (siehe 2.2.). Beginnend mit Aufbau und Morphologie der Zellen schließt sich eine Darstellung ihrer Bildung, ihres Stoffwechsels und ihres Abbaus an. Anschließend wird auf die Physiologie der Erythrozyten eingegangen. Zuletzt werden die hämorrheologischen Eigenschaften und Besonderheiten sowie die RBC-Parameter genannt. Dabei werden auch geschlechtsspezifische Unterschiede sowie der durch COVID-19 bereits bekannte Einfluss auf die Erythrozyten berücksichtigt.

2.1. COVID-19

2.1.1. Allgemeine Informationen und Epidemiologie

Im Dezember 2019 wurde eine Häufung von Pneumonien mit unbekannter Ätiologie in Wuhan, China, festgestellt und im Nachhinein als die ersten COVID-19-Fälle deklariert.¹⁷ Am 31. Dezember 2019 wurde die World Health Organization (WHO) informiert.¹ Ein Zusammenhang mit einem vorherigen Besuch auf einem Fischmarkt und dortiger Infektion mittels zoonotischer Übertragung von Fledermäusen wird vermutet. In der anschließenden molekularpathologischen Untersuchung wurde das damals neuartige SARS-CoV-2 nachgewiesen.¹⁸

Die Coronaviren severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV, 2002-2003) und das middle east respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV, seit 2012) verursachten bereits in den letzten beiden Jahrzehnten durch Zoonosen Epidemien.¹⁹ Insgesamt sind sieben humane Coronaviren (HCoVs), die den Menschen infizieren können, bekannt. Dazu gehören neben dem SARS-CoV-2 das HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV und MERS-CoV.²⁰ Die durch die Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV verursachten Epidemien weisen jedoch deutlich niedrigere Fallzahlen und höhere Sterblichkeitsraten von ~ 9,5 % (SARS-CoV) bzw. ~ 34,4 % (MERS-CoV) auf. In der klinischen Symptomatik ähneln sie sich mit Fieber, Husten, Dyspnoe und Halsschmerzen, jedoch ist das SARS-CoV-2 phylogenetischer zum SARS-CoV als zum MERS-CoV.²¹ Das SARS-CoV wurde zoonotisch

vermutlich von Fledermäusen über Musangs auf Menschen, das MERS-CoV wiederum durch Fledermäuse über Dromedare als Zwischenwirt übertragen.²²

Li et al. untersuchten die wahrscheinlich ersten 425 COVID-19-Fälle, welche im Dezember 2019 in Wuhan registriert worden sind. Das Durchschnittsalter der untersuchten Personen betrug 59 Jahre, wobei 56 % männlich waren.²³ In der Anfangsphase verdoppelte sich die Fallzahl alle 7,4 Tage, die Basisreproduktionszahl R_0 wurde auf 2,2 geschätzt, d.h. durchschnittlich infiziert jeder Erkrankte 2,2 weitere Personen. Ist die $R_0 > 1$, breitet sich eine Infektionskrankheit folglich weiter aus. Im Nachhinein wurde nachgewiesen, dass bereits dort eine Mensch-zu-Mensch Übertragung stattgefunden hat.^{23,24} Sun et al. teilen diesen Abschnitt bis zum 13. Januar 2020 als erste Phase ein.¹⁸ Die zweite Phase bis zum 26. Januar 2020 war durch schnelle Ausbreitung mittels nosokomialer Infektionen und familiärer Transmissionen gekennzeichnet.²³⁻²⁷ Die Infektionen mit dem SARS-CoV-2 breiteten sich in China und anderen Ländern aus, sodass am 23. Januar 2020 846 bestätigte Fälle gemeldet worden sind, welches einem 20-fachen Anstieg gegenüber der ersten Phase entspricht. In der dritten Phase stieg die Zahl der Infizierten auf das 240-fache, sodass am 30. Januar 2020 9826 Fälle bestätigt worden sind, ehe die Fallzahl bis zum 12. Februar 2020 länderübergreifend sprunghaft auf 60 329 anstieg.¹⁸ Stand August 2025 wurden weltweit ~778 500 000 COVID-19-Fälle mit ~7 000 000 letal verlaufenden Krankheitsfällen bestätigt. In Deutschland wurden bis zu diesem Zeitpunkt ~38 500 000 COVID-19-Fälle registriert.²⁸ Die Basisreproduktionszahl R_0 schwankte dabei stark, da sie von zahlreichen biologischen, soziokulturellen und umweltbedingten Faktoren abhängig ist, welche sich im Laufe der Pandemie stetig veränderten. Interpretation und Nutzung dieser sollten deshalb mit Vorsicht erfolgen.²⁹ Am 30. Januar 2020 erklärte die WHO den Ausbruch und die Verbreitung des neuartigen Virus zu einer internationalen, gesundheitlichen Notlage³⁰, ehe sie am 11. März 2020 eine Pandemie ausrief.¹

Rückblickend kam es anschließend zu einem wellenförmigen Verlauf (siehe Abb. 1).³¹ Im Folgenden wird sich aufgrund des Schwerpunktes der Studie auf den Verlauf in Deutschland beschränkt.

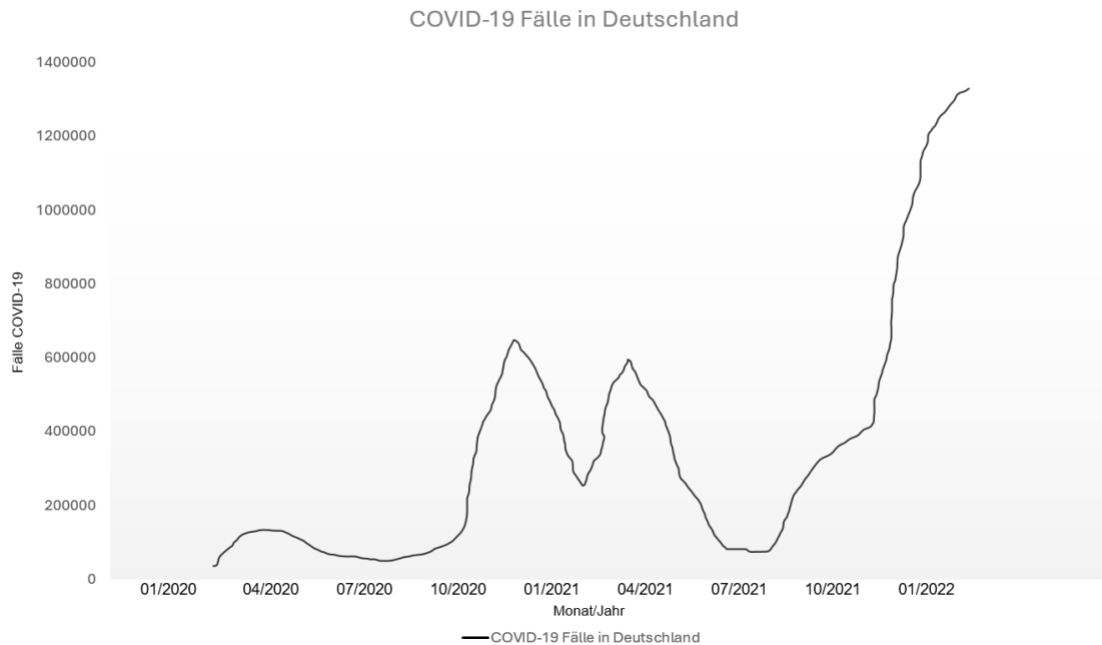


Abbildung 1: Verlauf COVID-19-Fälle in Deutschland

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz³¹

Die „erste Welle“ wird von der ersten nachgewiesenen Infektion am 27. Januar 2020 bis ca. Anfang Juni 2020 beschrieben. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts wurde in dieser das Maximum mit über 6 000 Neuerkrankungen am 16. März 2020 erreicht. Insbesondere ab Oktober 2020 kam es dann zu einem erneuten, flächendeckenden Anstieg der Infektionszahlen, welcher als „zweite Pandemiewelle“ gewertet worden ist. Diese erreichte ihren Höhepunkt am 14. Dezember, an welchem mehr als 28 000 Neuerkrankungen gemeldet worden sind. Nach Verschärfung der Maßnahmen zur Prävention von COVID-19 sanken anschließend erneut die Fallzahlen. Seit Dezember 2020 wurden jedoch auch in Deutschland Virusvarianten, Weiteres dazu siehe unten, nachgewiesen. Anfang 2021 kam es dann erneut zu steigenden Infektionszahlen, ehe in der „dritten Welle“ am 19. April 2021 mit über 23 400 Neuerkrankungen das Maximum erreicht worden ist und die deutschlandweite 7-Tage-Inzidenz ab dem 14. Mai 2021 erstmal wieder unter dem Wert von 100 lag. Ab Ende Juli 2021 stiegen die Fallzahlen erneut an. Ab Oktober 2021 nahm die Zahl der Neuinfektionen stark zu und es kam zur „vierten Pandemiewelle“. Die deutschlandweite 7-Tage Inzidenz überschritt am 8. November erstmals seit Beginn der Pandemie den Wert von 200, ehe sie am 24. November über den Wert von 400 anstieg. Zu Beginn des Jahres 2022 hielten die hohen Fallzahlen an und die 7-Tage-Inzidenz überschritt am 27. Januar 2022 erstmals 1 000. Anfang April 2022 wurden die Präventionsmaßnahmen dennoch weitestgehend beendet, da eine

Überlastung des Gesundheitssystems aufgrund von COVID-19-Erkrankten nicht mehr zu befürchten war. In den kommenden Monaten sanken die Fallzahlen und schwankten anschließend, ehe sie im Frühjahr 2023 konstant niedrig blieben. International hob die WHO am 5. Mai 2023 den Gesundheitsnotstand auf. Seitdem gilt COVID-19 als andauerndes Gesundheitsproblem, vergleichbar mit anderen Infektionserkrankungen, welche aber keinen Notstand rechtfertigen würden.^{31,32}

2.1.2. Struktur, Aufbau und Virusvarianten

Das SARS-CoV-2 ist ein behülltes einzelsträngiges Virus mit einem Genom aus Ribonukleinsäure positiver Polarität [(+)ssRNA-Virus].³³

Es besteht aus einem Spike (S)-Protein, welches wiederum aus zwei funktionalen Untereinheiten, der S1 und S2 Untereinheit, besteht. Die S1 Untereinheit beinhaltet dabei die rezeptorbindende Domäne (RBD, engl. receptor-binding domain), welche an die Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE2, engl. Angiotensin-converting-enzyme 2) -Rezeptoren bindet.^{33,34} Diese werden in verschiedenen Geweben des Menschen, unter anderem in den respiratorischen Epithelzellen der Lunge, exprimiert. Sie sind physiologisch an der Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beteiligt. Das SARS-CoV-2 gelangt durch Endozytose in die Wirtszelle.³³⁻³⁵

Die virale Membran verschmilzt mit der Zellmembran des Wirts mithilfe des Spike-Proteins (S2 Untereinheit), vermittelt unter anderem durch die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2, engl. transmembrane protease serine subtype 2) und Furin. Nach dem Viruseintritt wird die RNA aus den Endosomen in das Zytoplasma freigesetzt (Uncoating) und es kommt zur Translation. Anschließend folgt die Replikation und Transkription, indem der Replikase-/Transkriptase-Komplex die Virusproteine vermehrt und die mRNA bildet. Schließlich werden die Viruspartikel zusammgebaut (Assembly) und durch Exozytose als neu gebildete Viren freigesetzt, die weitere Zellen infizieren.^{20,36-38}

Dabei werden neben dem oben genannten Spike (S)-Protein drei weitere Hauptstrukturproteine, das Envelope (E)-Protein, das Membrane (M)-Protein und das Nucleocapsid (N)-Protein, des SARS-CoV-2 beschrieben (siehe Abb. 2). Zudem sind wahrscheinlich 16 Nicht-Strukturproteine (nsp1-16), welche beispielsweise eine Rolle in dem Viruszusammenbau oder der Virusreplikation spielen, und fünf bis acht akzessorische Proteine am Aufbau beteiligt.^{39,40} Das (E)-Protein ermöglicht die Produktion, die Reifung und die Freisetzung von Virionen.⁴¹ Die Zusammensetzung und Knospung von Viruspartikeln wird vor

allem durch das (M)-Protein gefördert.⁴² Das (N)-Protein heftet sich an das virale Genom. Es ist an der RNA-Replikation, der Bildung von Virionen und der Immunevasion beteiligt.^{36,43}

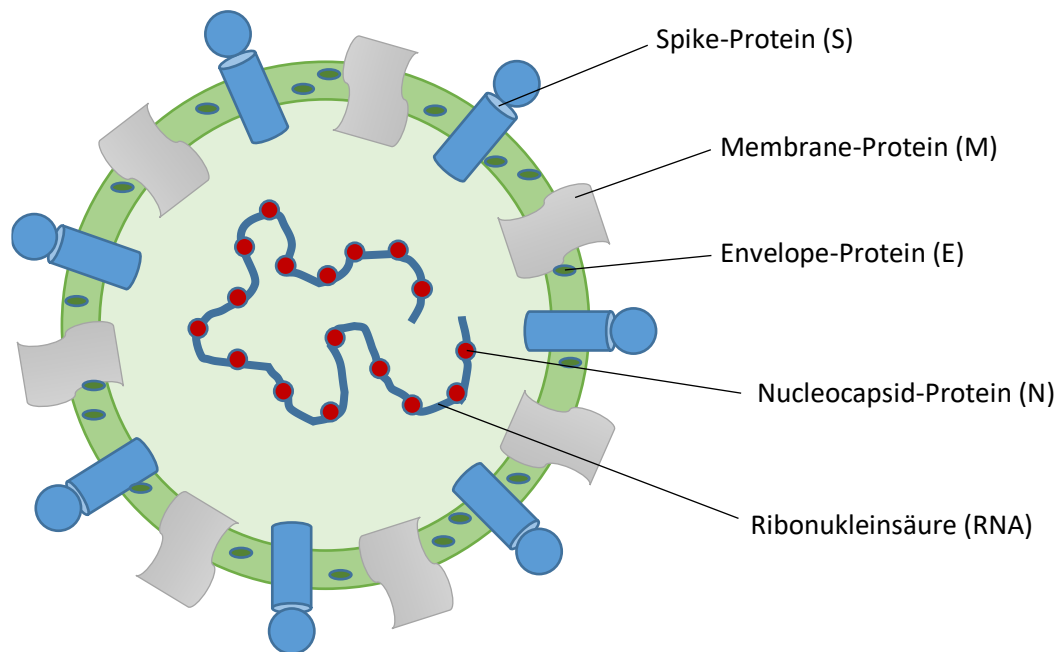


Abbildung 2: Schematische Darstellung des SARS-CoV-2-Aufbaus

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz ⁴⁴

Dargestellt ist das SARS-CoV-2 mit der RNA und den Hauptstrukturproteinen. Dazu gehören das Spike- (S), das Membrane- (M), das Envelope- (E) und das Nucleocapsid-Protein (N).

Sexualhormone, wie Testosteron, Östrogen und Progesteron, haben Einfluss auf die Expression von ACE-2 Rezeptoren und TMPRSS2. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass dies folglich Einfluss auf die SARS-CoV-2 Infektion haben kann und sich daraus möglicherweise Geschlechter assoziierte Unterschiede ableiten.^{34,45-47}

Außerdem unterliegt das SARS-CoV-2, wie alle Viren, genetischen Mutationen, welche zu Veränderungen der viralen Eigenschaften führen können. Charakteristisch für RNA-Viren ist eine erhöhte Mutationsrate, die auf die Instabilität der einzelsträngigen RNA und eingeschränkte Reparaturmechanismen bei der Replikation zurückzuführen ist.⁴⁸ Während viele Mutationen keine funktionelle Relevanz oder sogar schädliche Auswirkungen auf das Virus haben, können einige Mutationen zu einem Selektionsvorteil führen, indem sie beispielsweise Resistenzen gegen das menschliche Immunsystem oder Medikamente entwickeln.⁴⁹

Durch Mutationen des SARS-CoV-2 bzw. deren Kombinationen kam es zu verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten. Dabei werden nach der WHO Varianten von Interesse (VOI, engl. variant of interest) und besorgniserregende Varianten (VOC, engl. variant of concern) unterschieden.⁴⁸ Letztere werden gemäß Nomenklatur nach griechischen Buchstaben in der Reihenfolge ihrer Entdeckung benannt. Bislang wurden unter anderem die Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Omikron (B.1.1.529) nachgewiesen (siehe Tabelle 1). In Klammern ist jeweils die wissenschaftliche Codierung nach Pangolin (engl. Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages) angegeben. Diese werden im Allgemeinen als die wichtigsten Virusvarianten geführt, wobei es darüber hinaus noch viele weitere gibt.^{48,50}

Tabelle 1: Varianten SARS-CoV-2

Variante	Bezeichnung nach Pangolin	Land der ersten Entdeckung	Monat der ersten Entdeckung	Hauptmutationen im Spike-Protein
Alpha	B.1.1.7	England	Dezember 2020	ΔH69, ΔV70, Δ144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
Beta	B.1.351	Südafrika	Oktober 2020	D80A, D215G, Δ241, Δ242, Δ243, V367F, P384L, R408I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
Gamma	P.1	Japan/ Brasilien	Januar 2020	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F
Delta	B.1.617.2	Indien	Dezember 2020	T19R, T95I, G142D, R158G, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Omikron	B.1.1.529	Südafrika	November 2021	A67V, ΔH69, ΔV70, T95I, G142D, ΔV143, ΔY144, ΔY145, ΔN211, L212I, ins214EPE, G339D, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K, L981F, N856K

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz⁴⁸

Gezeigt werden die bekanntesten Virusvarianten des SARS-CoV-2 mit den zugehörigen Informationen, Δ zeigt eine Deletion an

Insbesondere Mutationen in der Spike-Protein-Region sind entscheidend. Wie bereits erläutert, bindet das SARS-CoV-2 mittels des Spike-Proteins an die ACE2-Rezeptoren des menschlichen Körpers. Veränderte Spike-Protein-Strukturen können folglich zu veränderten Rezeptoraffinitäten und einer veränderten Immunogenität führen, welches insbesondere

große Auswirkungen auf die Symptomatik, aber auch Therapie- und Präventionsmöglichkeiten von COVID-19 hat.⁴⁸

Die meisten neutralisierenden Antikörper (nABS, engl. neutralizing antibodies), welche als Therapeutika eingesetzt werden, sind gegen die rezeptorbindende Domäne des S-Proteins gerichtet. Sie stammen beispielsweise von genesenen COVID-19-Erkrankten. Wenn es in dieser Region zu Mutationen und folglich zu Strukturveränderungen kommt, kann dies zu Resistenzen gegen bestimmte nABS führen.³⁴

Die Variante Alpha wurde erstmals im Dezember 2020 in England entdeckt. Sie zeigt eine deutlich erhöhte Infektiosität und weist eine geschätzte relative Übertragbarkeit auf, die etwa 40 bis 90 % über der des Ursprungsvirus liegt.⁵¹ Eine mögliche Erklärung hierfür ist die im Vergleich zum Wildtypen gesteigerte Viruslast.⁵² Cetin et al. beobachteten darüber hinaus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Krankenhausaufenthalt. Auch steige die Letalität für unter 70-jährige im Vergleich zum Wildtypen, während sie für über 70-jährige abnimmt.⁵³ Im Oktober 2020 wurde in Südafrika die Virusvariante Beta detektiert. Die durch Mutationen entstandene Virusvariante scheint resistenter gegen die nABS von genesenen COVID-19-Erkrankten und monoklonalen Antikörper zu sein⁵⁴. Auch bei dieser Variante wird eine erhöhte Infektiosität des Virus beschrieben.⁵⁵ Die Gamma Virusvariante wurde erstmals bei Reisenden von Brasilien nach Japan im Januar 2020 nachgewiesen.⁵⁶ Diese weist ebenfalls durch verschiedene Mutationen (siehe Tabelle 1), wie auch die Alpha und Beta Virusvariante, eine Resistenz gegenüber neutralisierenden Antikörpern auf. Zudem konnte bei dieser Virusvariante festgestellt werden, dass zusätzlich vermehrte Resistenzen gegen verschiedene Impfstoffe vorliegen.^{57,58} Jedoch stellten unter anderem Dejnirattisai et al. fest, dass die Gamma im Vergleich zur Beta Virusvariante weniger resistent sei. Bei einer Infektion mit der Gamma Variante liegen jedoch höhere Viruslasten vor und es wird eine gesteigerte Mortalitätsrate beschrieben.⁵⁹ Eine weitere Virusvariante des SARS-CoV-2 wurde im Dezember 2020 in Indien nachgewiesen. Die als Delta bezeichnete Variante weist ebenfalls eine erhöhte Übertragbarkeit, höhere Viruslasten und eine kürzere Inkubationszeit auf.⁴⁸ In Indien verbreitete sich diese Virusvariante rasant. Die Basisreproduktionszahl R_0 wurde auf fünf bis acht und die Übertragung auf etwa 60 % ansteckender als die Alpha Variante geschätzt.⁶⁰ Auch diese Virusvariante neutralisiert bestimmte Antikörper.⁶¹ Seit Frühjahr 2022 ist, Stand August 2025, vor allem die Omikron Virusvariante vorherrschend verbreitet. Sie wurde erstmals im November 2021 in Südafrika detektiert und verbreitete sich in wenigen Wochen weltweit. Dies ist vor allem auf die hohe Infektiosität dieser Variante zurückzuführen. Innerhalb der Omikron Variante lassen sich zudem mehrere Sublinien identifizieren. Die meisten dieser Sublinien betreffen insbesondere den oberen Respirationstrakt. Im Gegensatz dazu betrafen vorherige Virusvarianten oft die unteren Atemwege, wodurch diese tendenziell schwerere

Krankheitsverläufe hervorriefen.⁶² Hoffmann et al. fanden 2022 heraus, dass die Virusvariante Omikron gegen viele therapeutische Antikörper Resistenzen aufweist.⁶³ Zudem zeigten sich Antikörper von rekonvaleszenten Personen oder bestimmten Impfungen weniger effizient als bei der Delta Variante.⁶³ Zusammenfassend zeichnet sich die SARS-CoV-2 Variante Omikron durch eine hohe Übertragbarkeit aus, während die Krankheitsverläufe überwiegend milder ausfallen. Bis zum heutigen Zeitpunkt, Stand August 2025, kommt es durch die kontinuierliche und andauernde Verbreitung des SARS-CoV-2 in Verbindung mit neuen Mutationen, insbesondere in der Spike-Region, zu immer neuen Sublinien der Virusvarianten.⁶⁴

Generell muss die Wirksamkeit bzw. Wirkungsabschwächung der verschiedenen Virusvarianten bei der Auswahl therapeutischer Maßnahmen, wie etwa monoklonalen Antikörpern, sowie bei der Wahl von Impfstoffen zur Prävention berücksichtigt werden. Auf eine vertiefte Darstellung dieser Problematik wird an dieser Stelle verzichtet, da fortlaufend neue Therapie- und Präventionsempfehlungen veröffentlicht werden und dies nicht Schwerpunkt der Arbeit sein soll.

2.1.3. Pathophysiologie

Die Inkubationszeit von COVID-19, welche den Zeitraum zwischen der Virusinfektion bis zum Auftreten der ersten Symptome beschreibt, wird mit 1 bis 14 Tagen angegeben. Die mediane Inkubationszeit variiert dabei je nach Quelle leicht und wurde zu Beginn der Pandemie mit durchschnittlich fünf Tagen angegeben.^{1,23,65} Wu et al. veröffentlichten im Frühjahr 2022 eine Metaanalyse über die Inkubationszeiten der verschiedenen Varianten des SARS-CoV-2. Im Verlauf der Pandemie wurden Inkubationszeiten zwischen 1 bis 19 Tagen beobachtet, die sich mit dem Auftreten neuer Virusvarianten tendenziell verkürzten. Dabei zeigte sich für die Alpha Variante eine Inkubationszeit von im Durchschnitt 5,00 Tagen, die Beta Variante 4,50 Tage, die Delta Variante 4,41 Tage und die Omikron Variante 3,42 Tage.⁶⁶ Galniche et al. untersuchten zudem die Inkubationszeit der Virusvariante Gamma. Zusammengefasst mit den Ergebnissen der SARS-CoV-2 Variante Beta, für die in derselben Studie eine etwas längere Inkubationszeit angegeben wurde, ergab sich eine mittlere Inkubationszeit von 5,18 Tagen.⁶⁷

Für die Übertragung von SARS-CoV-2 werden verschiedene Transmissionswege beschrieben. Der Hauptübertragungsweg erfolgt horizontal entweder über eine Tröpfcheninfektion oder über die aerogene Übertragung infektiöser respiratorischer Partikel. Während die Tröpfcheninfektion vor allem durch beim Husten oder Niesen freigesetzte

größere Sekrettröpfchen vermittelt wird, beruht die aerogene Übertragung auf kleineren, von infizierten Personen ausgeschiedenen Partikeln, die in der Luft verbleiben können. Ein weiterer Übertragungsweg ist der des direkten oder indirekten Kontakts. Bei direktem Kontakt zu einer an COVID-19 erkrankten Person und anschließendem Einbringen des SARS-CoV-2 auf die Schleimhäute des Respirationstraktes kann es zur Übertragung des Virus kommen. Dies kann ebenfalls für einen begrenzten Zeitraum durch indirekten Kontakt über kontaminierte Oberflächen oder Gegenstände erfolgen.^{62,68}

In der Pathogenese von COVID-19 kommt es nach der Infektion mit dem SARS-CoV-2 zur Virusreplikation und -freisetzung. Dies geschieht, wie bereits erläutert, über die Bindung des Spike-Proteins mithilfe der TMPRSS2 an die ACE2-Rezeptoren des menschlichen Körpers.³⁴ Die ACE2-Rezeptoren werden in verschiedenen Organen des Menschen exprimiert, insbesondere in den Typ II Pneumozyten der Lunge. Darüber hinaus kommen diese aber auch unter anderem in den Atemwegen im Nasenepithel und in den Enterozyten des Gastrointestinaltrakts vor.^{69,70} Es kommt zur Virusreplikation und lokaler Infektion.

Der Körper reagiert auf die SARS-CoV-2 Infektion mit einer Entzündungsreaktion. Durch die Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) des Menschen, welche die pathogen-assoziierten molekularen Muster (PAMP) des SARS-CoV-2 erkennen, wird die Immunantwort eingeleitet.⁷¹ Kommt es zur Infizierung von ACE2-Rezeptor exprimierenden Zellen durch SARS-CoV-2, wird dies von Alveolarmakrophagen und dendritischen Zellen im Gewebe erkannt. Diese werden zu den Antigen-präsentierenden Zellen gezählt und exprimieren Toll-like-Rezeptoren (TLR), eine Klasse der PRR. Die TLR3, TLR4, TLR7 und TLR8 erkennen die PAMPs, wie virale RNA oder virale Glykoproteine, entweder auf der Zelloberfläche oder in Endosomen. So wird eine effiziente Erkennung nach Eindringung des Virus gewährleistet.^{71,72}

Zur Erkennung der viralen RNA dienen zudem das retinoic acid inducible gene (engl., RIG-I) und melanoma differentiation-associated protein 5 (engl., MDA5), beides Klassen von intrazellulären PRR. Dadurch wird das mitochondriale antivirale Signalprotein (MAVS) aktiviert, welches über Interferon-Regulationsfaktoren (IRF), wie IRF3 und IRF7, und proinflammatorischen Faktoren, wie nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (engl., NF- κ B) und Aktivator-Protein-1 (AP-1), die Immunreaktion auslöst.^{73,74} Weitere Signalwege werden über TLR3 und TLR4 sowie Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN-beta (engl., TRIF) und TLR4, TLR7 und TLR8 sowie myeloid differentiation primary response 88 (engl., MyD88) ausgelöst, welche auch zur Aktivierung von IRFs und NF- κ B führen.^{71,75} Die Aktivierung von IRFs induziert die Produktion und Sekretion von Typ-I-Interferonen (z.B. IFN- α und IFN- β) sowie Typ-II-Interferonen (IFN- γ). Darüber hinaus kommt es durch die Aktivierung proinflammatorischer Wege zur Freisetzung von Zytokinen, wie Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-8) und dem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α).^{71,73,76-78}

All diese Signalwege und Faktoren führen zu vielfältigen Reaktionen des Immunsystems. INFs spielen eine zentrale Rolle in der antiviralen Abwehr. Sie wirken als Botenstoffe sowohl autokrin, also entfalten ihre Wirkung im Inneren der betroffenen Zelle selbst, als auch parakrin, d.h. sie vermitteln zudem die Wirkung und Weitergabe der Information an Nachbarzellen. Der Name von Interferonen soll verdeutlichen, dass diese Proteine die Vermehrung von Viren stören (lat. *interferre*).^{79,80} Zu den Typ-I-INFs werden IFN- α und IFN- β gezählt. IFN- α aktiviert natürliche Killerzellen sowie T-Lymphozyten. Sie fördern zudem die Reifung dendritischer Zellen und die Expression sowie Präsentation von Antigenen. IFN- β hemmt unter anderem die virale Replikation und kann die Abtötung infizierter Zellen unterstützen.^{79,81} IFN- γ , oder auch Typ-II-INF, lösen ebenfalls komplexe Immunreaktionen aus. Sie wirken insbesondere immunstimulierend und antiviral, indem sie unter anderem eine stimulierende Wirkung auf Makrophagen haben.⁸⁰ Die Wirkung der Interleukine variiert je nach Typ. IL-1 bewirkt eine akute Entzündungsreaktion und aktiviert Leukozyten. IL-6 induziert vor allem die Produktion von Akute-Phase-Proteinen und Immunglobulinen. Beide besitzen die Fähigkeit, Fieber zu induzieren. Dahingegen ist IL-8 ein wichtiger chemotaktischer Faktor für neutrophile Granulozyten, natürliche Killerzellen und T-Zellen.^{76,82} Auch TNF- α nimmt eine zentrale Rolle im Immunsystem ein und hat vielzählige Auswirkungen. Neben der indirekten Induzierung von Fieber kann es zur Apoptose infizierter Zellen führen. Die zerstörten Zellen setzen intrazelluläre Bestandteile frei, die wiederum proinflammatorisch auf benachbarte Zellen und Gewebe wirken. Darüber hinaus wirkt es stimulierend auf die Produktion von Akute-Phase-Proteinen und fördert die Makrophagen zur Phagozytose. Auch wirkt es vasodilatierend und trägt zur Rekrutierung von Leukozyten sowie Entstehung oxidativen Stresses bei.^{76,83}

Über erläuterte Mechanismen wird einer weiteren Ausbreitung der Infektion entgegengewirkt. Zudem kommt es zur nachgeschalteten Aktivierung des erworbenen Immunsystems. Im Zentrum dieser spezifischen Immunabwehr stehen die Lymphozyten, welche in B- und T-Lymphozyten unterteilt werden und für eine virusspezifische sowie zielgerichtete Abwehrreaktion sorgen. Dabei werden die T-Lymphozyten nochmals in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen in CD4⁺ (CD = engl. Cluster of Differentiation, Oberflächenmerkmal) -T-Helferzellen, welche andere Zellen bei der Eliminierung von Pathogenen unterstützen. Zum anderen in CD8⁺-zytotoxische T-Lymphozyten, welche direkt virusinfizierte und entartete Zellen abtöten können. B-Lymphozyten produzieren dahingegen Immunglobuline (Ig). Diese können Pathogene direkt neutralisieren oder Zellen des unspezifischen Immunsystems unterstützen.^{84,85} In der Initialphase werden von den B-Lymphozyten insbesondere IgM-Antikörper, im späteren Verlauf Antikörper der IgG-Klasse freigesetzt.^{86,87} Sowohl T- als auch B-Lymphozyten können ein immunologisches Gedächtnis ausbilden. Bei erneuter Infektion erfolgt die Immunreaktion deutlich schneller und stärker, welches auch als sekundäre Immunantwort bezeichnet wird.⁸⁸

Außerdem spaltet ACE2 physiologisch Angiotensin II in Angiotensin (1-7) und Angiotensin I in Angiotensin (1-9). Beide Produkte binden an Angiotensin II-Rezeptoren und Mas1 Rezeptoren, welche antiinflammatorische Effekte und eine Vasodilatation bewirken. Die Herabregulierung von ACE2 während einer SARS-CoV-2-Infektion stört somit diesen Signalweg und wirkt folglich proinflammatorisch. Dadurch wird die Pathogenese von COVID-19 gefördert und es kommt zur verstärkten Entzündungsreaktion.⁷⁶

Im Hinblick auf das Dissertationsthema sind einige Pathomechanismen des SARS-CoV-2 im Zusammenhang mit den Erythrozyten bereits bekannt. Es wurde nachgewiesen, dass das SARS-CoV-2 Vorläuferzellen der Erythrozyten befallen kann. Diese exprimieren den ACE2-Rezeptor und TMPRSS2, wodurch sie vulnerabel für eine SARS-CoV-2 Infektion sind.⁸⁹ Des Weiteren verursacht das SARS-CoV-2 irreversible Schäden am Proteom der Erythrozyten. Es wird vermutet, dass es zu Schädigungen der Membranhomöostase durch Veränderungen von Proteinen und Lipiden kommt. Zudem wurden erhöhte Konzentrationen von glykolytischen Zwischenprodukten in den Erythrozyten nachgewiesen.⁹⁰ Dies deutet darauf hin, dass COVID-19 den Stoffwechsel der Erythrozyten moduliert. Eine detailliertere Darstellung, einschließlich möglicher Auswirkungen, erfolgt in Kapitel 2.2.5.

2.1.4. Klinik

Die klinische Symptomatik von COVID-19 kann sich sehr variabel darstellen. Zu Beginn der Pandemie wurden insbesondere Fieber, trockener Husten und Fatigue, in schweren Krankheitsverläufen zusätzlich Dyspnoe, als typische Symptome von COVID-19 beschrieben.^{91,92} Dahingegen waren Nausea, Erbrechen und Diarrhö eher selten⁹³, auch Kopfschmerzen, Halsschmerzen oder Myalgien wurden beschrieben.⁹² Im Verlauf der Pandemie veränderte sich die Symptomatik durch COVID-19 leicht. Die durch die verschiedenen Virusvarianten hervorgerufene Symptomatik ähnelt jedoch der des ursprünglichen Wildtyps.⁹⁴

Bei Kindern und jungen Erwachsenen wurden häufiger asymptomatische COVID-19-Verläufe beobachtet.^{95,96} Davies et al. stellten zudem fest, dass bei Personen unter 20 Jahren die Anfälligkeit für eine Infektion nur halb so hoch im Vergleich zu Erwachsenen über 20 Jahren sei. Zudem würden bei den 10- bis 19-jährigen in nur ca. 21 % klinische Symptome auftreten, wohingegen die Wahrscheinlichkeit bei über 70-jährigen auf 69 % steige.⁹⁷ Zudem wird mit steigendem Alter ebenfalls ein Anstieg der Krankheitsschwere beschrieben.⁹⁸ Ältere an COVID-19-Erkrankte, insbesondere mit Komorbiditäten, hätten ein erhöhtes Risiko einen schweren Verlauf mit Lungenversagen und gegebenenfalls letalen Endpunkt zu erleiden.¹ In

einer Metaanalyse mit Daten aus Europa wurde die Altersverteilung mit der Letalität in den Zusammenhang gebracht. Es stellte sich heraus, dass die unter 40-jährigen nur einen Anteil von 0,1 % an den Gesamt-Todesfällen, welche auf COVID-19 zurückzuführen waren, zeigten. Dahingegen machten die 40- bis 69-jährigen einen Anteil von 13 % und die über 70-jährigen von 86,6 % aus.⁹⁹ Diese Tendenz zeigt sich auch in Deutschland. Bis zum 15. Mai 2024 wurden in Deutschland insgesamt 183 155 Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 registriert. Den größten Anteil stellten dabei Personen im hohen Alter. 118 938 Verstorbene waren über 80 Jahre alt. Weitere 54 861 entfielen auf die Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen. Deutlich seltener betroffen waren jüngere Bevölkerungsgruppen. 8 758 Todesfälle wurden in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen verzeichnet, während es bei den 15- bis 34-Jährigen 496 Todesfälle waren. In der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen wurden 45 Todesfälle und bei Kindern unter fünf Jahren 57 Todesfälle dokumentiert.¹⁰⁰

In Deutschland zeigt sich dabei ein nahezu gleicher Anteil an SARS-CoV-2 Infektionen bei Männern und Frauen.¹⁰¹ Es wurde jedoch festgestellt, dass Frauen eine geringere Wahrscheinlichkeit für Krankenhauspflichtigkeit bei COVID-19 sowie schwerwiegender Komplikationen, wie beispielsweise akute Herz- und/oder Nierenbeteiligung, haben. Zudem wird eine generell niedrigere Mortalität beschrieben.^{11,102,103} Die Ursache dafür ist weitestgehend ungeklärt. Tejpal et al. führen verschiedene Hypothesen an. Zum einen könnte es verhaltensbedingte Ursachen geben. Männer werden mit einem höheren Risikoverhalten, einem geringeren Beachten von Hygienemaßnahmen, wie unter anderem das Tragen einer Maske oder einer gründlichen Händedesinfektion sowie häufigerem Nikotin- und Alkoholabusus in Zusammenhang gebracht. Zum anderen könnten auch vermehrte Vorerkrankungen, wie beispielsweise Herz- und Nierenerkrankungen, Arterielle Hypertension oder Diabetes mellitus, für oben genanntes Phänomen ursächlich sein.¹⁰² Es ist fraglich und es konnte bislang nicht nachgewiesen werden, ob es geschlechterbezogene Unterschiede im Hinblick auf biologische Mechanismen gibt.⁴⁵

Da Rosa Mesquita et al. werteten in ihrer Übersichtsarbeit insgesamt Informationen von 114 046 Personen aus Studien, die zwischen dem 1. Januar bis zum 20. April 2020 publiziert worden sind, aus, von denen 41 409 aus 23 verschiedenen Ländern in ihrer Arbeit schließlich inkludiert wurden. Die häufigsten Symptome waren in absteigender Reihenfolge Fieber (58,66 %), Husten (54,52 %), Dyspnoe (30,82 %), allgemeines Krankheitsgefühl und Unwohlsein (29,75 %) und Fatigue (28,16 %). Darüber hinaus wurden neurologische Symptome (20,82 %), insbesondere Geruchs- und Geschmacksstörungen, und dermatologische Symptome (20,54 %), wie unspezifische Erytheme oder generalisierte Urtikaria bis hin zu Zyanosen, Blasenbildung, trockene Gangrän und Ischämien bei schweren Krankheitsverläufen, beobachtet. Zudem betont die Studiengruppe, dass sich die Symptomatik im Initialstadium des COVID-19-Krankheitsverlaufs höchst variabel und

individuell darstellt.¹⁰⁴ Es wurde beobachtet, dass die Virusvarianten Alpha, Beta, Gamma und Delta tendenziell schwerere Verläufe im Vergleich zum Wildtyp hervorrufen.¹⁰⁵ Zudem untersuchten Esper et al. von März 2021 bis März 2022 die klinische Symptomatik im Hinblick auf die verschiedenen Varianten des SARS-CoV-2 (Alpha, Gamma, Delta und Omikron). Sie fanden heraus, dass der Schweregrad des Krankheitsverlaufes bei den Varianten Alpha, Gamma und Delta vergleichbar ist, Infektionen mit der Omikron Variante jedoch signifikant einen leichteren Krankheitsverlauf zeigen. Es seien weniger Hospitalisierungen, seltenerer Sauerstoffbedarf und weniger Aufnahmen auf die Intensivstation beobachtet worden.¹⁰⁶ Somit lässt sich festhalten, dass durch die aktuell verbreiteten Omikron Varianten des SARS-CoV-2 die Mortalität und der Schweregrad des Krankheitsverlaufs von COVID-19 im Vergleich zum Beginn der Pandemie abnehmen.

Des Weiteren kann es durch eine Dysregulation des Immunsystems zu einer überschießenden Immunantwort mit Hyperinflammation kommen. Bei schweren Verläufen konnten vor allem erhöhte Werte der Entzündungsparameter und der Zytokine nachgewiesen werden.^{107,108} Nach einer SARS-CoV-2-Infektion kann die Immunreaktion des Körpers zwar in vielen Fällen zu einer effektiven Kontrolle des Virus und einem milden Krankheitsverlauf führen, in manchen Fällen jedoch auch in einen schweren Verlauf übergehen. Es kann zur systemischen Überproduktion proinflammatorischer Zytokine kommen, welches auch als Zytokinsturm beschrieben wird und sich als entscheidender Faktor in schweren Krankheitsverläufen herausgestellt hat.⁷⁶ Es kommt zur massiven Freisetzung von Zytokinen und einer fulminanten Entzündungsreaktion. Dadurch wird im Sinne einer positiven Rückkopplungsschleife wiederum die Immunantwort verstärkt. Es kommt unter anderem über oben beschriebene verstärkt ablaufende Signalwege zur verstärkten Gefäßpermeabilität, Endothelschäden und erhöhtem oxidativen Stress. Neben pulmonalen Schäden und einem akuten Lungenversagen kann es so auch zu einem systemischen Organbefall kommen. Endothelschäden und Hyperkoagulabilität können unter anderem zu Thrombosen sowie Mikroembolien durch die systemische Inflammation führen.^{76,78}

Zu den häufigsten schweren pulmonalen Manifestationen von COVID-19 zählen das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) sowie das akute Lungenversagen.¹⁰⁹ Daneben kann das kardiovaskuläre System betroffen sein, welches sich beispielsweise in einer Myokarditis äußert. Auch Komplikationen wie Schock, akutes Nierenversagen, eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) bis hin zum multiplen Organversagen werden beschrieben.^{1,22,93}

2.1.5. Therapie und Prävention

Die Therapieempfehlungen haben sich seit Beginn der Pandemie 2019 je nach Forschungs- und Wissensstand geändert. Zudem bestimmt der Schweregrad des Krankheitsverlaufs maßgeblich die jeweilige Therapie. Im Folgenden wird sich auf die aktuelle S3-Leitlinie, Stand 28. Februar 2025, „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) bezogen.¹¹⁰

In der COVID-19-Behandlung richtet sich die Therapie insbesondere nach Symptomatik und Schweregrad der Erkrankung sowie nach dem Alter der zu behandelnden Person. Zudem muss der Zeitpunkt des Krankheitsprozesses berücksichtigt werden. Es wird angenommen, dass im Frühstadium der Krankheitsprogress vor allem durch die SARS-CoV-2-Replikation vorangetrieben wird. Daraus folgt, dass in dieser Phase Therapien, welche direkt gegen das SARS-CoV-2 gerichtet sind, vermutlich am wirksamsten sind. Im weiteren Krankheitsverlauf steht vor allem eine dysregulierte Immun- und Entzündungsreaktion des Körpers im Vordergrund, welche zu Gewebsschäden führt. Hier scheinen Immunsuppressiva und anti-inflammatorische Therapien den größten Nutzen zu bieten.¹¹¹

Des Weiteren müssen zahlreiche weitere Faktoren in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, darunter bestehende Komorbiditäten und vorliegende Risikofaktoren der Erkrankten, der Impfstatus, die Verfügbarkeit von Behandlungsmöglichkeiten sowie mögliche Kontraindikationen und Wechselwirkungen bestimmter Wirkstoffe. Es stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, welche je nach Einschätzung der Ärzte und Ärztinnen verfolgt werden müssen.¹¹⁰⁻¹¹²

Die COVID-19-Therapie ist somit äußerst patientenindividuell und muss im Hinblick auf oben erläuterte Faktoren sowie die aktuellen Empfehlungen festgelegt werden. Im Weiteren soll deshalb auf eine detailreiche Darstellung der Therapie verzichtet, sondern vielmehr ein allgemeiner Überblick über Therapiemöglichkeiten gegeben werden.

Milde, unkomplizierte Krankheitsverläufe bei Erkrankten im guten Allgemeinzustand und ohne Risikofaktoren sind oft selbstlimitierend. Es kann gegebenenfalls eine symptomatische Therapie erfolgen. Bei schwereren Krankheitsverläufen werden unter anderem allgemeine Maßnahmen, wie eine indikationsabhängige engmaschige Kontrolle mit regelmäßiger Kontrolle der Laborparameter und Management von Flüssigkeit und Nahrung der Betroffenen aufgeführt. Hinzu kommt die Gabe von Sauerstoff und je nach respiratorischer Insuffizienz eine entsprechende Therapie dieser, welche bis hin zur invasiven Beatmung reicht. Auch wird indikationsabhängig eine Thromboseprophylaxe oder eine therapeutische Antikoagulation empfohlen. In der medikamentösen Therapie stehen verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl. Zu nennen ist die Gabe von antiviralen Wirkstoffen (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir,

Molnupiravir) oder monoklonalen Antikörpern (Sotrovimab). Auch Immunmodulatoren, wie systemische Glukokortikoide (Dexamethason), Interleukin-6-Inhibitoren (Tocilizumab) oder Januskinase-Inhibitoren (Baricitinib), können in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Des Weiteren sollte grundsätzlich je nach Organbeteiligung auf Komplikationen geachtet und diese spezifisch therapiert werden.^{110,111}

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie wurde an der Herstellung eines effektiven Impfstoffes gearbeitet, um diese einzudämmen und zu überwinden. Am 21. Dezember 2020 erhielt der Impfstoff des Unternehmens BioNTech/Pfizer (Handelsname: Comirnaty) die erste Zulassung für die europäische Union. Anschließend wurde dieser vom Paul-Ehrlich-Institut, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, für Deutschland genehmigt.¹¹³ Die Impfstoffe weisen eine hohe Wirksamkeit bei der Prävention von COVID-19 auf und bieten insbesondere einen zuverlässigen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen.^{114,115} Zudem tragen sie dazu bei, das Risiko von langanhaltenden Long-COVID-19 Symptome zu reduzieren.¹¹⁶

Im Verlauf der Pandemie wurden verschiedene Impfstoffe entwickelt. Es gibt aktuell an die Omikron Variante angepasste Impfstoffe. Eine Metaanalyse, die Studien bis zum 22. Januar 2024 einschloss, zeigte, dass die Wirksamkeit der COVID-19-Impfungen jedoch mit der Zeit und gegenüber verschiedenen Virusvarianten, insbesondere gegenüber der Variante Omikron, deutlich abnimmt. Der Schutz vor schweren Krankheitsverläufen blieb hingegen vergleichsweise stabil. Zudem konnte die Wirksamkeit von Auffrischungsimpfungen bestätigt werden.¹¹⁷

Zum jetzigen Zeitpunkt, Stand August 2025, wird eine Grundimmunisierung für alle Personen über 18 Jahre empfohlen. Diese erfolgt, indem das Immunsystem mindestens dreimal mit dem SARS-CoV-2 in Kontakt (Impfung oder Infektion) gekommen ist. Dabei soll mindestens eine Impfung erfolgt sein. Für bestimmte Risikogruppen, beispielsweise Personen über 60, Bewohnende von Pflegeeinrichtungen oder Beschäftigte mit erhöhtem Infektionsrisiko im Gesundheitssystem, wird neben der Grundimmunisierung eine jährliche Auffrischungsimpfung im Herbst empfohlen.¹¹⁸

Abhängig vom Land sind verschiedene Impfstoffe zugelassen. Aktuell werden in Deutschland insbesondere die Impfstoffe Comirnaty von BioNTech, Nuvaxovid von Novavax und Spikevax von Moderna genutzt.¹¹⁹

2.2. Erythrozyten

2.2.1. Aufbau und Morphologie

Erythrozyten (griech. Erythros = rot) haben eine bikonkave, flache Form und werden von einer Doppellipidschicht umgeben. Im reifen Stadium enthalten sie weder einen Zellkern noch Zellorganellen.¹²⁰

Sie sind ca. 7,5 μm groß und haben in äußeren Bereichen eine Breite von ca. 1,7 bis 2,2 μm . Aufgrund ihrer bikonkaven Form beträgt die Breite in der Zellmitte nur ca. 1 μm (siehe Abb. 3).^{121,122}

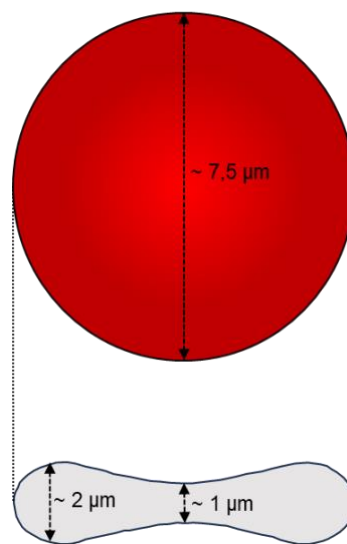


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Erythrozyten

Quelle: Eigene Darstellung

Die Hämoglobinmoleküle, welche mit ihrem hohen Anteil in den Erythrozyten für die Rotfärbung und den Gastransport zuständig sind, befinden sich im RBC-Zytosol.^{121,123}

Das Hämoglobin ist als Tetramer aufgebaut. Die häufigste Hämoglobinform ist mit 97,5 % beim Erwachsenen das HbA1, welches aus zwei alpha- und zwei beta-Ketten besteht ($\alpha_2\beta_2$). Daneben kommt zu 2,5 % das HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) vor. Jede Untereinheit kann ein O_2 -Molekül binden und verändert bei Aufnahme die räumliche Struktur sämtlicher Untereinheiten des Hämoglobins. Folgend binden die anderen Untereinheiten weitere O_2 -Moleküle mit erhöhter Aufnahmebereitschaft, zeigen also Kooperativität. Bei der Oxygenierung lagert sich das

O₂-Molekül an das zentrale zweiwertige Eisen-Ion (Fe²⁺). Somit können pro Hämoglobin Tetramer bis zu vier O₂-Moleküle gebunden werden.^{121,123,124}

Insgesamt liegen bei Männern 4,4 bis 5,7 x10⁶/µl und bei Frauen mit 4,0 bis 5,2 x10⁶/µl Erythrozyten im Blut vor. Die Normwerte variieren je nach Methode und Quelle leicht.¹²⁵

Die Zellwand der Erythrozyten besteht aus einer Lipiddoppelschicht, dem Zytoskelett, der Glykokalix und verschiedenen integralen Membranproteinen (siehe Abb. 4).^{120,126,127}

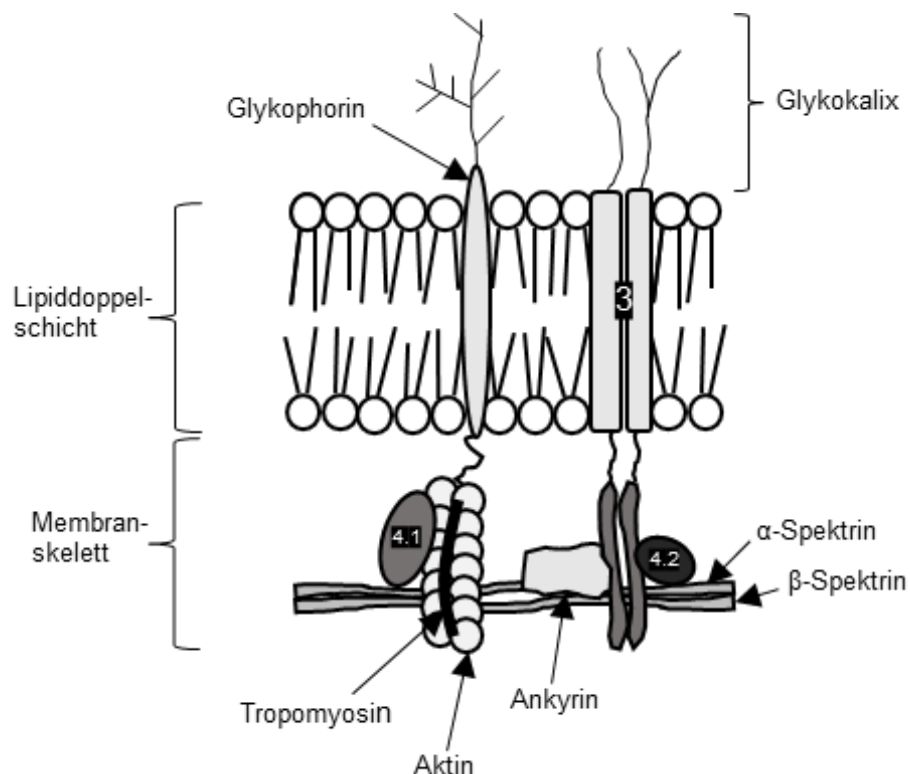


Abbildung 4: Schematische Darstellung der RBC-Membran

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz¹²⁸

Der Proteinkomplex Spektin bildet unter der Zellmembran an der Innenseite ein polygonales Netz. Es ist aus zwei antiparallel ausgerichteten Untereinheiten (α- und β-Spektin) aufgebaut und sorgt neben seiner formgebenden Eigenschaft durch seine hohe Flexibilität vor allem für die charakteristische Verformbarkeit der Erythrozytenmembran.^{120,129} Der Proteinkomplex ist mit spezifischen Proteinen (Bande-4.1-Protein, Aktin, Tropomyosin und Ankyrin) mit der Zellmembran verbunden. Das Bande-4.1-Protein bildet die Verbindung zwischen dem Glykophorin und Spektin.^{120,130} Die Strukturproteine Aktin und Tropomyosin dienen neben dem Spektin vor allem zur Stabilisierung des Zytoskeletts und somit zur Formgebung der Erythrozyten. Als Verbindung von den integralen Proteinen zur Plasmamembran dienen das

Ankyrin, Glykophorin und das Bande-3-Protein. Letztgenanntes ist ein anionentransportierender Kanal, welcher die Membran durchspannt.^{120,131} Glykophorine sind häufige Transmembranproteine der Erythrozyten und stark glykosyliert.¹²⁰ Zusammenfassend gibt das Zytoskelett den Erythrozyten sowohl eine strukturell solide Form, ermöglicht jedoch auch die essenziell notwendigen Verformungen. Das beschriebene Spektrinetz ist vergleichbar mit einem Gerüst aus Federn, welches sich dehnen und zusammenziehen kann. Es verleiht den Erythrozyten ihre bikonkave Form und sorgt dadurch für ein hohes Oberflächen-Volumen-Verhältnis.¹²⁹ Das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen dieser bikonkaven Form ist größer als das einer Kugel. Dies ist wichtig für einen effizienten Gasaustausch, da durch die große Oberfläche mehr Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid diffundieren kann.¹³² Zudem verkürzen sich durch die bikonkave Form interne Wege. Folglich kommt es zur Beschleunigung von internen Diffusionswegen und des intrazellulären Gastransports, welches sich wiederum positiv auf den Gasaustausch auswirkt.¹²¹ Darüber hinaus ist ein hohes Oberflächen-Volumen-Verhältnis wichtig für die Verformbarkeit. Das Spektrin ermöglicht die hohe Verformbarkeit der Erythrozyten, indem es sich bei der Passage des teils engen Gefäßsystems des Körpers, insbesondere in der Mikrozirkulation, reversibel dehnen kann. Bei ausreichendem Platz wird anschließend die bikonkave Form wiederhergestellt. Kommt es jedoch zu Veränderungen der Membraneigenschaften oder der RBC-Oberfläche, kann es folglich zu Beeinträchtigungen der Verformbarkeit der Erythrozyten kommen, welche die Durchblutung stören können.^{126,133,134}

Das Bande-3-Protein (AE1, engl. anion exchange 1) ist über Ankyrin und Bande-4.2-Protein mit dem Spektrin verbunden.¹³⁵ Das multifunktionale Protein hat drei Domänen. Der membranübergreifende Teil fungiert als Anionentransporter für Bikarbonat (HCO_3^-) und Chlorid-Ionen (Cl^-). Die zweite Domäne wird als zytoplasmatische C-Domäne beschrieben, welche die Carboanhydrase II bindet und wahrscheinlich die Anionentransportaktivität erhöht. Die N-Domäne dient vor allem als Verankerung mit dem Zytoskelett. Zudem bindet diese unter anderem glykolytische Enzyme und Hämoglobin.^{135,136} Das CO_2 aus den Geweben diffundiert in die Erythrozyten und wird von der Carboanhydrase II hydratisiert, sodass HCO_3^- und Wasserstoffionen (H^+) entstehen. Das HCO_3^- wird im elektroneutralen Austausch gegen Cl^- über die RBC-Membran hinaus transportiert. In der Lunge kommt es aufgrund der niedrigen CO_2 -Konzentration zur Umkehrung dieses Anionenaustausches. Das über das Bande-3-Protein in die Erythrozyten transportierte HCO_3^- wird, durch die Carboanhydrase II katalysiert, in CO_2 umgewandelt. Dieses kann über die Plasmamembran nach außen diffundieren und wird abgeatmet. Dieser Vorgang ist essenziell für die Atmung bzw. den Gastransport.^{135,137}

Beide Transmembranproteine Bande-3-Protein und Glykophorin sowie verschiedene Lipide tragen zum Extrazellulärraum Zuckerketten. Diese bilden die Glykokalix, welche vielfältige Funktionen hat. Sie ermöglicht beispielweise die Interaktion zwischen Zellen und bietet

Schutz.¹²⁸ Die Glykokalix enthält viele Sialinsäurereste, insbesondere die bereits genannten Glykophorine. Diese sind stark negativ geladen und schützen die Erythrozyten vor phagozytärem Abbau durch das Immunsystem, tragen aber auch zur Aufrechterhaltung der Flexibilität der RBC-Membran bei. Des Weiteren sind die Sialinsäurereste wichtig für die Regulation von molekularen und zellulären Interaktionen. Die starke negative Ladung hemmt zudem die Aggregation der Erythrozyten untereinander.¹²⁹

In der Literatur finden sich bereits Hinweise, dass eine SARS-CoV-2 Infektion strukturelle Veränderungen der Erythrozyten, einschließlich irreversibler Schädigung am Proteom, hervorrufen kann.⁹⁰ Durch COVID-19 und dadurch erhöhtem oxidativen Stress kommt es zur Schädigung von Proteinen, welche essenziell für die Membranstruktur und die Sauerstoffbindung sind.^{90,138} Thomas et al. haben die Erythrozyten von COVID-19-Erkrankten untersucht und stellten eine Abnahme der Stabilität von Membranproteinen und Lipiden sowie eine Zunahme der glykolytischen Metabolite fest. Es konnte eine vermehrte Oxidation und Fragmentierung von Ankyrin und β -Spektrin nachgewiesen werden. Zwar ließen sich keine direkten Folgen belegen, allerdings nimmt die Arbeitsgruppe an, dass diese Veränderungen die Verformbarkeit der Erythrozyten beeinflussen können. Darüber hinaus stellten sie eine verstärkte Oxidation der N-Domäne des Bande-3-Proteins fest. Sie vermuten, dass dadurch die hemmende Bindung glykolytischer Enzyme beeinträchtigt und in der Folge die Glykolyse induziert werden könnte. Dies hätte zur Konsequenz, dass die Fähigkeit der Erythrozyten, die Glykolyse zugunsten einer erhöhten NADPH Produktion im Pentosephosphatweg (= Hexosemonophosphatzyklus) zu drosseln, eingeschränkt wäre. NADPH ist wiederum essenziell für die Regeneration von reduziertem Glutathion, das eine zentrale Rolle als Oxidationsschutz übernimmt. Folglich könnten COVID-19-Erkrankte potenziell anfälliger gegenüber oxidativem Stress sein. Die beschriebene Schädigung des Bande-3-Proteins sei irreversibel.⁹⁰

2.2.2. Bildung, Stoffwechsel, Abbau

Die Erythropoese, die Bildung der Erythrozyten, erfolgt im Knochenmark. Ausgangspunkt sind hämatopoetische Stammzellen, die zunächst proliferieren und anschließend zu erythroiden Vorläuferzellen differenzieren. Aus den hämatopoetischen Stammzellen entwickeln sich zunächst die Proerythroblasten, aus welchen wiederum die basophilen Erythroblasten reifen. Diese stellen unreife, noch blau gefärbte Vorstufen mit hohem Gehalt von RNA und niedrigen Konzentrationen an Hämoglobin dar.¹³⁹⁻¹⁴¹

Es wurde bereits nachgewiesen, dass die Proerythroblasten und die basophilen Erythrozyten vulnerabel für das SARS-CoV-2 sind. Sie exprimieren den ACE2-Rezeptor und TMPRSS2, sodass das Virus über diese in die Vorläuferzellen der Erythrozyten eintreten kann.⁸⁹ Es wird vermutet, dass eine Hämoglobinopathie und Störungen im Eisenmetabolismus die Folge sein können. Dadurch könnte der O₂-Transport der Erythrozyten mit möglichen Hypoxien und Gewebsschädigungen beeinträchtigt werden.¹⁴²

In der Entwicklung der Proerythroblasten zu basophilen Erythrozyten nimmt der RNA-Gehalt ab und die Menge an Hämoglobin zu, sodass sie sich zunehmend rot (= orthochromatisch) färben. Die nächste Stufe sind die polychromatischen Erythroblasten, welche die letzte teilungsfähige Stufe darstellen. Die nächsten orthochromatischen Erythroblasten haben schon einen relativ hohen Hämoglobin-Anteil und stellen den Ausstieg aus dem Zellzyklus dar. Der Zellkern kondensiert, die Mitochondrien, das Endoplasmatische Retikulum und viele Ribosomen verschwinden. Die zellkernlosen Zellen, welche noch einige Ribosomen besitzen, werden nun als Retikulozyten beschrieben. Diese gehen in die Blutbahn über, in welcher sie zu funktionalen Erythrozyten reifen.^{140,143}

Da Retikulozyten und reife Erythrozyten keine Mitochondrien mehr besitzen, findet die Hämbiosynthese ausschließlich in den erythroiden Vorläuferzellen statt und wird dort von mitochondrialen und zytosolischen Enzymen ermöglicht.¹⁴⁴ Im ersten Schritt reagiert die Aminosäure Glysin mit Succinyl-CoA zu δ -Aminolävulinsäure. Diese Reaktion wird von der δ -Aminolävulinatsynthase (δ -ALAS) katalysiert und stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zur Regulation der Hämbiosynthese dar.¹⁴⁵ Es liegen zwei Isoformen vor (ALAS 1 und ALAS 2). ALAS 1 wird in allen nicht-erythroiden Geweben gebildet, ALAS 2 in den Vorläuferzellen der Erythrozyten.¹⁴⁶ Die Regulation der Enzyme erfolgt über verschiedene Mechanismen. ALAS 1 wird unter anderem durch Häm, das Endprodukt des Stoffwechselweges, gehemmt. Dahingegen wird ALAS 2 bei einem Eisenmangel inhibiert. Eine Induktion erfolgt durch Erythropoetin (EPO), welches überwiegend unter Einfluss des O₂-Partialdrucks in der Niere gebildet wird.^{145,146} Über verschiedene Stoffwechselreaktionen kommt es schließlich unter Einbau von Eisen und katalysiert durch die Ferrochelatase zum Häm-Molekül.¹⁴⁵

EPO regt neben der Induktion der ALAS 2 die Reifung der erythroiden Vorläuferzellen an, bei welchen innerhalb der Erythropoese die Rezeptor-Dichte für EPO steigt. EPO ist wasserlöslich und gelangt über die Blutbahn über die Knochen ins Knochenmark.¹⁴⁷

Im Zusammenhang mit COVID-19 stellten Encabo et al. fest, dass Betroffene mit schwerem, intensivpflichtigem Krankheitsverlauf einen starken Hb-Abfall zeigten. Dabei wiesen sie einen Anstieg zirkulierender, kernhaltiger Erythrozyten im Blut auf, welche zwei bis drei Wochen nach Infektion die Höchstkonzentration erreichten. Dies weist auf eine Störung der

physiologischen Erythropoese hin. Dabei werden zwei Hypothesen angeführt. Neben der oben bereits beschriebenen direkten Infektion der erythroiden Vorläuferzellen könnte die Störung der Erythropoese auch Folge einer systemischen Hyperinflammation sein.¹⁴⁸ Infolgedessen kann eine Stress-Hämatopoese ausgelöst werden, wodurch pathologische Erythrozyten in den Blutkreislauf freigesetzt werden könnten, die beispielsweise morphologische Veränderungen aufweisen.^{148,149}

Erythrozyten besitzen keine Zellorganellen, weswegen sie einen reduzierten Stoffwechsel über die anaerobe Glykolyse und den Pentosephosphatweg betreiben.¹⁵⁰⁻¹⁵² Sie sind konstant auf Glukose angewiesen. Das in der Glykolyse gewonnene Adenosintriphosphat (ATP) dient vor allem zur Aufrechterhaltung des Membranpotenzials über die Natrium-Kalium-ATPase (NA⁺/K⁺-ATPase), das gebildete Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) zur Reduktion von Methämoglobin.^{150,151}

Zudem fällt bei den Erythrozyten über einen speziellen Umweg innerhalb der Glykolyse der allosterische Effektor 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) an.¹⁵³ Dieser ist essenziell im Gastransport, indem er an sauerstoffreiche Hb-Moleküle bindet und ihre Bereitschaft zur O₂-Abgabe ans Gewebe erhöhen kann. Über diesen „Umweg“ wird jedoch weniger ATP gewonnen, sodass dieser, je nach Sauerstoffsättigung, vermehrt oder vermindert ablaufen kann. Je nach Bedarf wird neben der anaeroben Glykolyse ca. 10 % der verfügbaren Glucose im Pentosephosphatweg, welcher im Zytosol abläuft, umgesetzt. Dabei wird Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) generiert. NADPH wird für die Regeneration von reduziertem Glutathion (GSH) benötigt und kann in Erythrozyten ausschließlich über diesen Stoffwechselweg gewonnen werden. Glutathion wird als Oxidationsschutz benötigt (siehe 2.2.3.).^{150,151,154}

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurde beobachtet, dass die Erkrankung Einfluss auf den Stoffwechsel der Erythrozyten nehmen kann. Es wurden erhöhte Konzentrationen an Zwischenprodukten der Glykolyse sowie Veränderungen im Fettstoffwechsel nachgewiesen.^{90,155} Darüber hinaus wurden erhöhte Konzentrationen des Endprodukts des Pentosephosphatwegs (Ribosephosphat) beobachtet, welches auf eine Zunahme des oxidativen Stresses schließen lässt.⁹⁰

Die Lebenszeit der Erythrozyten beträgt rund 120 Tage.^{156,157} Ihre Form verändert sich und der Calciumgehalt steigt während der Seneszenz. Dieser aktiviert wahrscheinlich das noch schlecht erforschte Protein μ -Calpain, welches das Spektingerüst der Erythrozyten aufbricht. Das Phospholipid Phosphatidylserin wird auf die Membranaußenseite verlagert, sodass es als Rezeptor für Makrophagen dient. Die gealterten Erythrozyten werden dann vor allem in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark durch das mononukleäre-phagozytäre

System abgebaut.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Des Weiteren wird vermutet, dass auch Erythrozyten Apoptose, den vorzeitig programmierten Zelltod (= Eryptose), betreiben, obwohl ihnen eigentlich Schlüsselorganellen, wie Mitochondrien und Zellkerne, im Reaktionsweg fehlen.¹⁶⁰⁻¹⁶⁴ Eryptotische Erythrozyten schrumpfen, es kommt zur Bildung blasenförmiger Ausbuchtungen auf der Zellmembran und das Phospholipid Phosphatidylserin wird exponiert. Auslöser sind dabei unter anderem ein Anstieg der zytosolischen Calcium (Ca^{2+})-Konzentration, eine Hyperosmolarämie, oxidativer Stress, Energiemangel, Hyperthermie und die Exposition von Xenobiotika.¹⁶⁰ Prostaglandin E2 (PGE2) induziert die Öffnung von nonselektiven Ca^{2+} -Kanälen und führt folglich zu einer erhöhten zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration. Darüber hinaus werden durch die erhöhte Ca^{2+} -Konzentration Ca^{2+} -sensible K^+ -Kanäle aktiviert, die zu einer erniedrigten intrazellulären Konzentration von Kaliumchlorid (KCl) führen und eine Schrumpfung der Erythrozyten bewirken.^{163,165-167} Durch den Phosphatidylserin-Flip kommt es zur Exposition des Phospholipids an der Erythrozytenoberfläche, welches als Marker für Makrophagen dient.^{162,168} Zudem bleiben die eryptotischen Zellen an der Gefäßwand haften und werden aus dem Blutkreislauf entfernt.¹⁶⁰

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurde bislang kein übermäßig vermehrter Abbau von Erythrozyten beobachtet. COVID-19 könnte jedoch vermutlich über eine anhaltende Hyperinflammation und oxidativen Stress zu einer Eryptose der Erythrozyten führen.¹⁶⁹ Es wäre zudem möglich, dass die proteomgeschädigten Erythrozyten bis zu 120 Tagen im Organismus verbleiben und dadurch längerfristige Auswirkungen hervorrufen könnten.⁹⁰ Dies würde einen möglichen Erklärungsansatz für die teils persistierenden Beschwerden nach COVID-19, beispielsweise Fatigue oder respiratorische Probleme, wie Kurzatmigkeit oder Dyspnoe, darstellen.¹⁷⁰

2.2.3. Physiologie

Die Erythrozyten übernehmen zahlreiche Funktionen im menschlichen Körper.^{171,172} Eine der wichtigsten Aufgaben der Erythrozyten ist der Gastransport von Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2). Sauerstoff diffundiert aus den Alveolen der Lunge ins Blut, bindet an Hämoglobin (Oxygenierung) und wird über den Kreislauf zu den Geweben transportiert, wo der Sauerstoff wieder abgegeben wird (Desoxygenierung) und den Zellen zum Stoffwechsel zur Verfügung steht.¹⁷² 98 % des Sauerstoffs werden auf diese Weise an Hämoglobin gebunden transportiert, ca. 2 % gelöst im Plasma.¹⁷³

Das desoxygenierte Blut gelangt mit hoher Affinität zu Sauerstoff zur Lunge, um diesen aufzunehmen und anschließend an desoxygeniertes Gewebe wieder abzugeben. Die Affinität

des Hämoglobins zum Sauerstoff kann dabei durch verschiedene Faktoren verändert werden.¹⁷⁴ Dies kann als Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve veranschaulicht werden. Dabei ist die Sauerstoffsättigung [%] in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck [mmHg] aufgetragen (siehe Abb. 5).

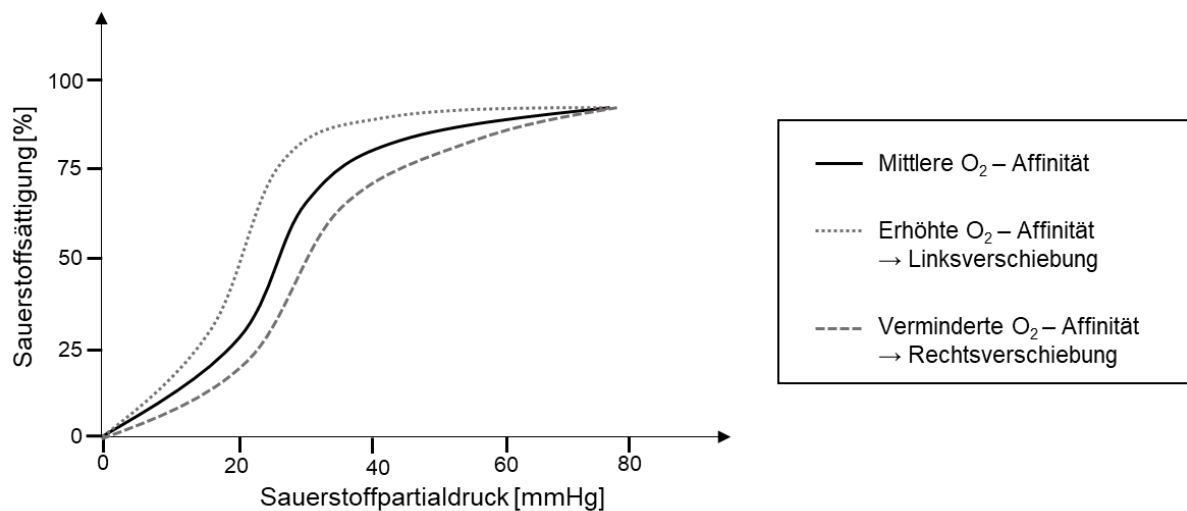


Abbildung 5: Darstellung der Sauerstoffbindungskurven mit verschiedenen O₂-Affinitäten des Hämoglobins

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz¹⁷⁴

Einige wichtige Faktoren für die erleichterte Sauerstoffabgabe, entsprechend einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, sind eine erhöhte Körpertemperatur, ein verringerter pH-Wert, ein erhöhter CO₂-Partialdruck und die 2,3-BPG-Bindung an die Hämoglobin-Tetramere. All diese Faktoren korrelieren mit gesteigerter körperlicher Arbeit. Für die Desoxygenierung im Zielgewebe ist vor allem die 2,3-BPG-Konzentration zuständig. Indem dieses bevorzugt an die desoxidierte Hämoglobin-Form bindet und diese stabilisiert, konsekutiv für eine geringere Affinität zu Sauerstoff sorgt, steigt die freie O₂-Verfügbarkeit.^{174,175}

Darüber hinaus gibt es viele verschiedene interne (innerhalb der Erythrozyten) als auch externe (im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit) Faktoren, welche in der Regulation der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins eine Rolle spielen. Zu den internen Faktoren zählen unter anderem der Hämoglobin-Typ, die ATP- und Glutathionkonzentration, die

Säureproduktion, wie beispielsweise Laktat, das Zellalter und die zelluläre Konzentration nicht-diffundierender Substanzen und Anionen.^{175,176}

Letztgenanntes wird als Donnan-Gleichgewicht beschrieben und erklärt die ungleiche Verteilung von Ionen in einer Flüssigkeit. Dieser Effekt entsteht an einer semipermeablen Membran, welche für einige Ionen durchlässig ist, während andere Ionen diese Membran nicht passieren können. Folgend entsteht eine Ungleichverteilung über die semipermeable Membran und es baut sich eine Potentialdifferenz, sowie eine Differenz des osmotischen Drucks auf.^{177,178} Als externe Einflüsse werden neben den oben bereits genannten wichtigen Faktoren Temperatur, CO₂-Partialdruck und pH-Wert auch die Osmolarität, die Bicarbonatkonzentration (HCO₃⁻) sowie diffundierende und nicht-diffundierende Anionen, ebenso im Hinblick auf das Donnan-Gleichgewicht, beschrieben.^{175,176}

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurde bislang eine veränderte Sauerstoffbindung bzw. -abgabe der Erythrozyten beobachtet. Möglicherweise könnte dadurch die verminderte Leistungsfähigkeit sowie die Kurzatmigkeit erklärt werden.¹⁷⁹ Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins der Erythrozyten wird durch einen Anstieg der 2,3-BPG Konzentration verringert. Dies ist beispielsweise die Folge von Hypoxie oder einer Anämie, welche im Zusammenhang mit COVID-19 auftreten können. Insbesondere bei der Mehrheit der schwer Erkrankten konnte jedoch eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve beobachtet werden, welche eine erhöhte Sauerstoffaffinität zeigt. Es kommt zur verbesserten O₂-Aufnahme in der Lunge, jedoch ist die O₂-Abgabe im Gewebe vermindert.¹⁷⁶

Daneben haben, wie bereits erläutert, viele interne und externe Faktoren Einfluss auf die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Dabei stellt sich die Frage, welche Faktoren möglicherweise durch COVID-19 verändert sind und folglich Einfluss auf die Sauerstoffaffinität der Erythrozyten nehmen. Böning et al. veröffentlichten in ihren Ergebnissen Anfang 2023, dass eine erhöhte Temperatur, eine erhöhte Säureproduktion, wie beispielsweise Laktat, und eine fragliche Erhöhung der 2,3-BPG Konzentration durch COVID-19 beobachtet wurde. Einige Faktoren, wie der pH-Wert, der pCO₂ und die HCO₃⁻-Konzentration werden als variabel genannt.¹⁷⁶ Bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen wird ein Einhergehen mit Hypoxämie beschrieben. Auch eine stille Hypoxämie ohne Anzeichen von Atemschwierigkeiten ist möglich, sodass auf eine Gewebhypoxie geachtet werden muss.^{180,181}

Des Weiteren übernehmen die Erythrozyten einen kleinen Teil des Rücktransports des entstandenen Kohlenstoffdioxids zur Lunge, allerdings macht die an Hämoglobin gebundene Transportart nur ca. 5 % aus. Weitere 5 % der CO₂-Moleküle gelangen physikalisch gelöst zurück zur Lunge.¹²⁷ Der größte Teil des entstandenen Kohlenstoffdioxids wird als Bikarbonat-

Ionen transportiert, indem Kohlenstoffdioxid mit Wasser durch die Carboanhydrase der Erythrozyten zu Bikarbonat und Wasserstoff katalysiert wird (siehe 2.2.1.).¹⁷²

Das Hämoglobin der Erythrozyten dient zudem als leichtes Puffersystem im Säure-Basen-Haushalt.¹⁷² Es kann im sauren Milieu freie Wasserstoff-Protonen (H^+) oder H^+ der Salzsäure binden. Die Aminosäure Histidin ist dabei ausschlaggebend für die Pufferfunktion. Der Imidazol-Ring in der Seitenkette kann protoniert werden. Zudem ist der pK-Wert, welcher die Lage des Gleichgewichts der Säure-Base-Reaktion beschreibt, nah des neutralen pH-Werts und spielt somit vor allem im physiologischen pH-Bereich des Körpers eine große Rolle. Die Pufferkapazität ist bei desoxygeniertem Hämoglobin wirksamer als bei oxygeniertem Hämoglobin.^{172,182,183}

Darüber hinaus sind Erythrozyten an der Funktion des antioxidativen Systems beteiligt.¹⁷² Für eine physiologische Funktion im Körper ist ein Gleichgewicht zwischen freien Radikalen und Antioxidantien essenziell. Übersteigt die Anzahl freier Radikale die Antioxidantien, kann der Körper diese nicht abfangen und es entsteht oxidativer oder nitrosativer Stress, welcher schädliche Auswirkungen haben kann. Freie Radikale, welche ungepaarte Elektronen enthalten, weisen folglich eine hohe chemische Reaktivität auf. Es lassen sich reaktive Sauerstoff (ROS, engl. Reactive oxygen species) und Nitrogen (RNS, engl. Reactive nitrogen species) -Verbindungen unterscheiden. Zu den ROS werden unter anderem Hydroxyl-Radikale ($OH\cdot$) und Superoxid-Anionen ($O_2^{\cdot-}$) gezählt, Beispiele für die RNS sind Stickstoffmonoxid ($NO\cdot$) und Peroxynitrit ($ONOO\cdot$).¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

ROS und RNS können durch verschiedene biochemische Prozesse im Körper entstehen. Dazu zählt die Reduktion molekularen Sauerstoffs bei der anaeroben Atmung, die Oxidation von Katecholaminen, die NO-Produktion des Gefäßendothels bzw. der RBC-NOS sowie externe Einflüsse wie elektromagnetische Strahlung.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Durch Bindung von Peroxynitrit und Tyrosin entsteht Nitrotyrosin, welches als Marker für RNS und nitrosativen Stress herangezogen werden kann.¹⁹¹

Zum Schutz nutzt der Körper verschiedene Antioxidantien, welche nach Gutteridge als Substanzen beschrieben werden, die die Oxidation anderer Substrate erheblich verzögern oder gänzlich verhindern.¹⁹² Das atypische Tripeptid Glutathion dient als Oxidationsschutz. Es schützt, wie in anderen Zellen des Körpers, die Membran, die Enzyme und das Hämoglobin der Erythrozyten.¹⁹³ Es besteht aus den drei Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin, wobei erstere über eine atypische γ -Peptidbindung miteinander verknüpft sind. Aufgrund seiner Thiolgruppe dient Glutathion als Reduktionsmittel, kann also Elektronen an zuvor ungewollt oxidierte Moleküle abgeben und somit reduzieren. Dabei sind immer zwei Glutathion-Moleküle beteiligt und reagieren selbst zum Glutathion-Disulfid.¹⁹³ Um dieses wieder in das funktionale

Reduktionsmittel Glutathion zu regenerieren, benötigt die Glutathion-Reduktase in den Erythrozyten das Coenzym NADPH aus dem Pentosephosphatweg als Elektronenspende. Das Glutathion dient als Schutz vor reaktiven Sauerstoff- und Nitrogenverbindungen.¹⁹⁴ Die Erythrozyten sind besonders den Sauerstoffradikalen ausgesetzt, da sie den Sauerstoff transportieren und jederzeit durch verschiedene Reaktionen entstehen können. Beispielsweise entstehen Superoxidradikale bei der ungewollten, spontanen Oxidation von O₂-bindungsfähigem Hämoglobin mit zweiwertigem Eisenion (Fe²⁺) zu Methämoglobin mit dreiwertigem Eisen (Fe³⁺), welches keinen Sauerstoff mehr binden kann.^{184,194,195} Es liegt jedoch nur rund 1 % des Hämoglobins in Form von Methämoglobin vor. Methämoglobin kann mithilfe der Cytochrom-b5-Reduktase als Katalysator und NADH als Elektronendonator zurück zu O₂-bindungsfähigem Hämoglobin reagieren.¹⁷² Die Radikale reagieren in verschiedenen Reaktionen zu Wasserstoffperoxid (H₂O₂), welches durch die Glutathion-Peroxidase oder Katalase zu Wasser bzw. Wasser und Sauerstoff katalysiert wird. Würden oben genannte Enzyme fehlen, könnte aus den Wasserstoffperoxid-Molekülen Hydroxylradikale entstehen, die aggressiver als die Superoxidradikale sind. Diese greifen die Lipiddoppelschicht an und können die Membran der Erythrozyten zerstören.¹⁹⁵

Generell ist bekannt, dass die Überproduktion an reaktiven Sauerstoffspezies und/oder ein Mangel an Antioxidantien für die virale Replikation und folglich der virusbedingten Erkrankung entscheidend ist. Die Störung des Gleichgewichts freier Radikale und Antioxidantien ist ein wichtiger Auslöser für eine antivirale Immunantwort, aber auch von Entzündungen. Eine überschießende Immunantwort kann zu einem Zytokinsturm und schweren Entzündungen führen.¹⁹⁰ Bei COVID-19, insbesondere mit schwerem Krankheitsverlauf, konnte eine Erhöhung des oxidativen Stresses nachgewiesen werden.¹⁹⁶ Bizjak et al. stellten erhöhte Konzentrationen an Nitrotyrosin bei den an COVID-19-Erkrankten fest, welches ein Hinweis auf potenziell erhöhten oxidativen Stress in den Erythrozyten ist. Dieser kann zu intrazellulären Schäden und verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten führen.¹⁷⁹

Erythrozyten produzieren zudem konstitutiv das Signalmolekül Stickstoffmonoxid (NO).¹⁹⁷ Es dient als wichtiges Signalmolekül im menschlichen Körper und ist an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt. Je nach Entstehungs- und Wirkort wirkt es unter anderem im Herz-/Kreislaufsystem, in welchem es über eine Relaxation der glatten Muskelzellen eine Vasodilatation bewirkt. NO aktiviert die in den glatten Muskelzellen lokalisierte Guanylatcyclase, welche die Synthese von zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) katalysiert. Der intrazelluläre Anstieg der cGMP-Konzentration aktiviert die cGMP-abhängige Proteinkinase G, welche insbesondere über Phosphorylierungen bestimmter Proteine und ausgelösten Signalkaskaden zu einer Abnahme

der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration führt. Dadurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur und somit zu einer Vasodilatation.^{198,199}

NO wird von Enzymen, die als Gruppe von homologen NO-Synthasen zusammengefasst werden, produziert. Diese sind bei einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen involviert. Es gibt drei Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS): Die neuronale NOS (nNOS oder NOS I), die induzierbare NOS (iNOS oder NOS II) und die endotheliale NOS (eNOS oder NOS III). Die Enzyme katalysieren die Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin.^{200,201} Kleinbongard et al. wiesen erstmals nach, dass Erythrozyten ebenfalls eine funktional aktive Stickstoffmonoxid-Synthase-Isoform (RBC-NOS), ähnlich der eNOS, exprimieren, nachdem dieses lange als umstritten galt. Die RBC-NOS ist in der Plasmamembran und im Zytoplasma der Erythrozyten lokalisiert. Sie katalysiert die Reaktion von L-Arginin mithilfe von Sauerstoff und NADPH als Kofaktoren zu L-Citrullin und NO.¹⁹⁷

Die RBC-NOS wird durch verschiedene Faktoren reguliert. Dazu zählt unter anderem ihr Substrat L-Arginin, Co-Faktoren, wie Calcium und Calmodulin oder auch Sauerstoff, mechanische Reize, wie Scherstress, oder Insulin. Eine Phosphorylierung, insbesondere am Serin-1177-Rest führt zu einer deutlichen Steigerung der RBC-NOS-Aktivität. Dies erfolgt über den Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B (PI3K/Akt) -Signalweg, ausgelöst durch beispielsweise bereits erwähnten erhöhten Scherstress.^{197,202-205}

Somit führt erhöhter Scherstress zu einer Aktivierung der RBC-NOS und folglich zur vermehrten NO-Produktion. Im Gegensatz dazu führt eine Phosphorylierung anderer Aminosäurereste, wie Serin 116 und Threonin 495, zu einer Reduktion der RBC-NOS-Aktivität.^{206,207}

Aktuell ist umstritten, ob das von der RBC-NOS produzierte NO in den Erythrozyten Einfluss auf die lokale Verfügbarkeit und Konzentration von NO hat.^{197,208-211} Es wird diskutiert, ob eine Diffusion über die Erythrozytenmembran ausreicht bzw. ob es Transportproteine gibt, um ausreichend hohe Mengen an NO zu exportieren, dass es einen lokalen Einfluss außerhalb der Erythrozyten hat.^{208,209} Als Gegenargumente werden beispielsweise die kurze Halbwertszeit von NO^{210} oder das Vorhandensein von Hämoglobin, als potenter NO-Scavenger (dt. Fänger), der NO bindet und dessen reaktive Eigenschaft reduziert, angeführt. Erythrozyten nehmen neben der eigenen NO-Produktion auch vom Endothel produziertes NO auf und inaktivieren es, indem es mit Oxyhämoglobin zu Methämoglobin und Nitrat reagiert. Dadurch kann die Konzentration an freiem, sowohl von den Erythrozyten, als auch vom Endothel produzierten, NO reduziert werden.²¹¹

Auch wenn der meiste Anteil des von der RBC-NOS produzierten NO in den Erythrozyten vom Hämoglobin wahrscheinlich verbraucht wird, wird vermutet, dass die Freisetzung von NO und verwandten Molekülen die lokale NO-Konzentration an der Membran deutlich erhöhen kann.¹⁹⁷

Auch die Ergebnisse von Ulker et al. deuten darauf hin, dass das von der RBC-NOS produzierte NO zur Vasodilatation bestimmter Abschnitte der Blutgefäße führt und die Erythrozyten somit Einfluss auf den lokalen Blutfluss haben.²¹²

NO kann zu Nitrat und Nitrit oxidiert werden. Nitrate haben im Blutplasma eine relativ lange Halbwertszeit von ca. acht Stunden, Nitrit dagegen eine Halbwertszeit von einigen Minuten.²¹³

Dabei scheint Nitrit als Speicher für NO zu dienen, dass unter hypoxischen Bedingungen zurück zu NO reagieren und zu einer Vasodilatation der Blutgefäße führen kann. Dadurch lässt sich der lokale Blutfluss erhöhen und die Sauerstoffversorgung der Gewebe verbessern. Dies wird als „hypoxische Vasodilatation“ beschrieben.²¹⁴⁻²¹⁷ Kleinbongard et al. konnten unter Stimulation der RBC-NOS durch eine gesteigerte Substratverfügbarkeit von L-Arginin eine NO-Freisetzung der Erythrozyten nachweisen. Zudem stellten sie eine folglich erhöhte Konzentration von Nitrosoverbindungen im Plasma fest.¹⁹⁷

Darüber hinaus beeinflusst die RBC-NOS mittels NO direkt die Verformbarkeit der Erythrozyten und hemmt die Aktivierung von Thrombozyten.^{197,198,207,218} Grau et al. untersuchten die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen des Einflusses von NO auf die RBC-Verformbarkeit und vermuten, dass eine S-Nitrosylierung von Proteinen des Zytoskeletts ursächlich für die Erhöhung der RBC-Verformbarkeit ist. Höchstwahrscheinlich komme es zur reversiblen Bindung von NO an eine Thiolgruppe der Aminosäure Cystein von α - und β -Spektrin.²¹⁹ Eine Aktivierung der RBC-NOS hemmt die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten, wohingegen eine Hemmung der RBC-NOS die Thrombozytenaggregation erhöht.^{197,220}

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass erhöhte NO-Konzentrationen über eine gesteigerte RBC-Verformbarkeit sowie eine Hemmung der Thrombozytenaggregation zu einer positiven Wirkung auf die Fließeigenschaften des Blutes führen.

2.2.4. Hämorheologische Eigenschaften

Der Blutkreislauf bietet von der Aorta bis hin zu Kapillaren viele verschiedene Flussbedingungen und hämodynamische Kräfte. Dabei müssen die Erythrozyten sich den Gegebenheiten anpassen, um die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff versorgen zu können.¹⁷² Je nach Gefäßdurchmesser und Flussrate nehmen die Erythrozyten verschiedene Formen an. Bei langsamen Strömungen, also einer geringen Schubspannung, nehmen die Erythrozyten „Geldrollen“-artige Anordnungen (Rouleaux) an. Bei schnellen Strömungen sehen die Formen wie Paraboloiden aus.^{221,222}

Dabei ist die Viskosität des Blutes aufgrund der zellulären, festen Bestandteile nicht konstant. Blut ist eine Suspension aus genannten zellulären Bestandteilen und dem dünnflüssigen Plasma. Es ist somit eine nicht-newtonsche Flüssigkeit. Die Viskosität hängt von der Scherrate ab und sie stehen im inversen Verhältnis zueinander, d.h. mit zunehmender Scherkraft nimmt die scheinbare Viskosität des Blutes ab. Dabei entscheidende Einflussfaktoren sind der Hämatokrit, die Plasmaviskosität sowie die Aggregation und Verformbarkeit der Erythrozyten.^{134,223,224}

Zudem stellt die Aggregation von Erythrozyten einen physiologischen Prozess dar. Das reversible Zusammenheften der Erythrozyten zu zwei- und dreidimensionalen Strukturen ist dabei von den jeweils wirkenden Scherkräften abhängig.²²⁵ Mit zunehmender Scherbelastung nimmt die Größe der Aggregate ab, sodass ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen Aggregatgröße und Scherkräfte besteht. Die Neigung der Erythrozyten zur reversiblen Aggregation zeigt insbesondere bei niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten Relevanz, da sich unter diesen Bedingungen vermehrt Aggregate ausbilden.¹³⁴

Solange der Durchmesser des Gefäßes zur Größe der Erythrozyten vergleichsweise groß ist, nähert sich die Blutviskosität der Plasmaviskosität an. Ist der Gefäßdurchmesser jedoch geringer als der Durchmesser der Erythrozyten, müssen die Zellen durch Scherkräfte verformt werden.²²⁶ Der Fåhræus-Lindqvist-Effekt besagt, dass die scheinbare Viskosität des Blutes mit abnehmendem Gefäßdurchmesser ab ca. 300 µm sinkt. Grund hierfür ist die Eigenschaft der Erythrozyten sich zu verformen sowie die durch wandnahe Scherkräfte bewirkte Verdrängung der Erythrozyten aus den Randbereichen der Gefäße.²²⁷

Die hohe Verformbarkeit der Erythrozyten wird durch die geringe intrazelluläre Viskosität, die im Verhältnis zum Zellvolumen große Oberfläche der Membran und die viskoelastischen Eigenschaften der RBC-Membran ermöglicht.²²⁸ Zudem benötigen die Erythrozyten für die Aufrechterhaltung ihrer Verformbarkeit ATP, welches sie aus der Glykolyse gewinnen (siehe 2.2.2.). Dieses wird für Kationenpumpen, insbesondere die Na⁺-K⁺-ATPase und Ca²⁺-ATPase, benötigt, um die intrazelluläre Konzentration zu regulieren. Dadurch wird über das Zellvolumen das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis konstant gehalten.^{134,229} Die Aufrechterhaltung dieses Verhältnisses ist essenziell. Sind die Erythrozyten überhydriert, würde sich das Volumen erhöhen, die Oberfläche jedoch gleichbleiben. Folglich würde es zu einer Verminderung der Verformbarkeit kommen. Auch eine Dehydratation der Erythrozyten hätte durch eine Reduzierung des Volumens dieselbe Folge.^{134,229}

Die Blutviskosität nimmt, wie zuvor bereits erläutert, mit steigendem Scherstress ab. Diese Eigenschaft ist essenziell für eine effiziente Durchblutung.¹³⁴ Lanotte et al. demonstrierten in ihren Experimenten, dass die Dynamik der Erythrozyten diese Scherverdünnung bestimmt. Die Erythrozyten zeigen, angepasst an die jeweiligen Strömungsbedingungen, verschiedene Zellformen. Es wird vermutet, dass eine Veränderung der mechanischen Membran, der

Plasmazusammensetzung oder der Viskosität des RBC-Zytosols diese morphologische Dynamik beeinflusst und so Auswirkungen auf die Blutrheologie hat.²³⁰

Für die Mikrozirkulation sind vor allem zwei Eigenschaften der Erythrozyten entscheidend: Zum einen die möglichst hohe Verformbarkeit, zum anderen eine geringe Aggregation zwischen den Erythrozyten.^{134,231} Folglich können beide Faktoren die Versorgung mit Sauerstoff sowie Nährstoffen von Geweben und Organen beeinträchtigen, welches gegebenenfalls bei COVID-19 der Fall sein könnte.²³²

Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Erythrozyten von COVID-19-Erkrankten eine Verringerung in der Verformbarkeit aufweisen.^{5,6} Die Erythrozyten können nicht die je nach Gefäßdurchmesser und Flussrate physiologischen verschiedenen Formen annehmen.²²¹ Die Membranstruktur ist zusammen mit dem Zytoskelett für die verformbare Zellform entscheidend. Kommt es durch COVID-19 zu Veränderungen, wird wahrscheinlich die morphologische Dynamik und somit die Blutrheologie beeinflusst.^{230,233} Konsekutiv kann insbesondere die Mikrozirkulation beeinträchtigt werden, welches im Allgemeinen zu Störungen der Blutzirkulation und somit zu einer Hypoxämie führen kann. Zudem war in der Studie von Kubánková et al. auffallend, dass die Erythrozyten der von COVID-19-Genesenen auch nach vier Monaten nicht wieder vollständig die physiologischen Werte der gesunden Kontrollgruppe zeigten. Sie stellten die Hypothese auf, dass Erythrozyten, welche stark pathologisch bezüglich ihrer Verformbarkeit sind, von der Milz abgebaut werden. Dahingegen könnten Erythrozyten, welche nur leicht von der Norm abweichen, die Abbauprogresse des Körpers möglicherweise umgehen und für eine längere Zeit im Blutkreislauf verweilen. Dies könnte folglich zu verschiedenen Problemen führen.²³⁴ Andererseits konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die weniger verformbaren Erythrozyten auch durch einen anderen physikalischen Phänotyp erklärt werden könnten und somit bereits vor der SARS-CoV-2 Infektion vorlagen.²³⁴

Neben der hohen Verformbarkeit der Erythrozyten ist eine geringe RBC-Aggregation entscheidend für den Blutfluss in der Mikrozirkulation. Es wurde eine vermehrte Aggregation der Erythrozyten bei COVID-19 erkrankten Personen festgestellt.^{4,6}

Bislang konnte kein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen einer stärkeren RBC-Aggregation und einem schwereren Krankheitsverlauf nachgewiesen werden, es gibt jedoch Hinweise auf eine positive Korrelation. Nader et al. fanden einen Zusammenhang zwischen einer vermehrten RBC-Aggregation und längeren Hospitalisierungsdauern, benötigter O₂-Supplementation und pulmonalen Läsionen.⁴

Eine höhere RBC-Aggregation kann weitreichende Auswirkungen haben. Sie kann durch Erhöhung der Blutviskosität zu Stauungen des Blutflusses führen. Auch kann der Blutfluss in

der Mikrozirkulation gestört werden, indem RBC-Aggregate zusammenhängen und die Erythrozyten folglich enge Stellen nicht einzeln passieren können. Des Weiteren weichen die Erythrozyten in die Mitte des Blutflusses und können so Thrombozyten an den Rand ans Endothel drängen, wo diese sich anlagern können.^{4,235}

Neben der Hyperaggregation der Erythrozyten wurde eine Hyperviskosität des Blutes festgestellt.⁴ Die Blutviskosität setzt sich aus verschiedenen Parametern zusammen, unter anderem aus dem Hämatokrit, der Plasmaviskosität, der RBC-Verformbarkeit und der RBC-Aggregation¹³⁴, sodass die beiden zuletzt genannten eine erhöhte Blutviskosität bei an COVID-19 erkrankten Personen erklären könnten. Zudem könnten weitere mögliche Ursachen der Hyperviskosität eine erhöhte Konzentration der Akute-Phase-Proteine oder eine Hypergammaglobulinämie sein, da die RBC-Aggregation ebenfalls stark von der Zusammensetzung der Plasmaproteine abhängig ist.^{235,236} Als protektiven Faktor stellten Farber et al. die Hypothese auf, dass eine Verbesserung des Lebensstils sich positiv auf die hämorheologischen Parameter und sich somit vorbeugend auf die Schwere eines COVID-19-Krankheitsverlaufs auswirken könnte.²³²

Zudem wurden Erythrozyten bereits auf morphologische Veränderungen untersucht. Auffallend waren kernhaltige Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung.²³⁷ Dies ist ein Hinweis auf RNA-haltige Reste von Zellbestandteilen und sprechen für eine gesteigerte Dyserythropoese.²³⁸ Nader et al. untersuchten 132 Blutproben von COVID-19-Erkrankten und stellten fest, dass bei 26 % der Proben mindestens 1 % der Erythrozyten morphologische Veränderungen aufwiesen. Zudem war bei diesen Proben auffallend, dass sie eine leicht niedrigere RBC-Verformbarkeit aufwiesen.⁴ Die Erythrozyten sind im Vergleich zu gesunden Erythrozyten deutlich heterogener bezüglich ihrer Größe und der Verformung unter konstantem Scherstress. Einige Erythrozyten waren dabei verkleinert, einige teils asymmetrisch geformt.²³⁴ Dies stimmt auch mit einer anderen Studie überein, in welcher Schistozyten, mechanisch beschädigte Erythrozyten oder deren Fragmente, als Marker für schwere Krankheitsverläufe bei COVID-19 beschrieben werden.²³⁹ Dies geht oft mit systemischen mikrovaskulären Schäden einher. Schistozyten sind ein Hinweis auf verschiedene mikroangiopathische Erkrankungen, wie beispielsweise die Disseminierte intravasale Koagulation oder die Thrombozytopenische Purpura. Della Rocca et al. stellten bei 70 % ihren mit COVID-19 hospitalisierten Patienten und Patientinnen eine Schistozytenrate von ≥ 1 % fest.²³⁹

2.2.5. Erythrozytenparameter

Die Erythrozytenparameter objektivieren Eigenschaften und Zustände der Erythrozyten. Sie dienen als Grundlage zur Erkennung von pathophysiologischen Veränderungen, wie beispielsweise einer Anämie, welche als Reduktion des Hämoglobinwerts unter den Normwert definiert ist.²⁴⁰ Die Mittelwerte und Normbereiche für die Erythrozytenparameter variieren je nach Herausgeber und Labor leicht. Im Folgenden werden die Werte von der Arbeitsgruppe um van Pelt genutzt, welche von Sysmex als empfohlene Publikation gelistet ist. Die Arbeitsgruppe stellte 2022 Referenzintervalle für das Hämatologie-Analysegerät Sysmex XN auf. Diese wurden gemäß den statistischen Methoden der Internationalen Vereinigung für Klinische Chemie und Labormedizin (IFCC) berechnet.¹²⁵ In der vorliegenden Studie wurde der Hämatologie-Analysator Sysmex Digitana KX-21N (Sysmex, Schweiz) genutzt. Nachfolgend werden die Parameter erläutert sowie anschließend jeweils auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede und den bislang bekannten Zusammenhang mit COVID-19 eingegangen.

Die Erythrozytenanzahl (RBC) gibt die Gesamtanzahl der Erythrozyten im Körper an. Bei Männern wird der Mittelwert mit 4,4 bis 5,7 $\times 10^6/\mu\text{l}$, bei Frauen mit 4,0 bis 5,2 $\times 10^6/\mu\text{l}$ angegeben.¹²⁵ Der Hämoglobinwert (Hb) beschreibt die Konzentration an Hämoglobin auf eine bestimmte Volumeneinheit berechnet. Referenzbereiche variieren nach Alter und Geschlecht. Bei erwachsenen Männern reicht der Normbereich von 13,4 bis 17 g/dl, bei Frauen von 11,8 bis 15,2 g/dl.¹²⁵ Der Hämatokrit (Hkt) entspricht dem prozentualen Anteil an zellulären Bestandteilen am Gesamtblutvolumen. Der zelluläre Bestandteil wird praktisch dem Erythrozyten-Anteil gleichgesetzt, da der Anteil anderer Blutzellen vernachlässigbar klein ist. Relevant ist sowohl die Anzahl als auch das Volumen der Erythrozyten. Normwerte sind bei erwachsenen Männern 41 bis 50 %, bei Frauen 37 bis 46 %.¹²⁵ Eine Verminderung des Hämatokrits liegt bei allen Anämien, bei Überwässerung oder auch physiologisch in der Schwangerschaft vor. Eine Erhöhung ist bei Wasserverlust oder einer Polyglobulie zu beobachten.²⁴¹

Im geschlechterspezifischen Vergleich sind die Erythrozytenanzahl, der Hämoglobinwert und der Hämatokrit bei Frauen im gebärfähigen Alter geringer.^{7,125} In dieser Arbeit, wenn nicht anders beschrieben, wird sich bei „Frauen“ auf Frauen im gebärfähigen Alter bezogen. Im präpubertären Alter gibt es keine größeren Unterschiede im Hinblick auf die Erythrozytenanzahl, dem Hämoglobinwert und der Ferritinkonzentration im Serum zwischen den Geschlechtern.²⁴² Mit der Menarche kommt es zum menstruationsbedingten Eisenverlust und den physiologisch niedrigeren Werten der oben genannten Parameter. Erst zehn Jahre

nach der Menopause ähneln die Hämoglobinwerte der Frauen wieder denen der Männer.^{242,243} Rushton et al. stellen zudem die Hypothese auf, dass viele Frauen menstruationsbedingt einen chronischen Eisenmangel haben könnten, die sich teils auch fälschlicherweise in den Referenzwerten widerspiegeln.²⁴³ Allerdings gibt es auch Hinweise, dass die durchschnittlichen Hämoglobinwerte auch bei prämenopausalen Frauen mit physiologischen Eisenwerten niedriger als bei gleichaltrigen Männern sind.²⁴⁴

Zudem wird der hormonelle Einfluss als Ursache angesehen. Bei Männern fördert Testosteron die Bildung von Erythropoetin, welches die Erythropoese stimuliert. Jedoch gibt es keine auffallenden Unterschiede der Erythropoetinwerte bei Männern und Frauen, sodass es nahe liegt, dass der Unterschied nicht im Knochenmark, sondern durch Prozesse in der Niere entsteht. Bei Frauen führen die gebildeten Östrogene zur Vasodilatation, bei Männern die Androgene zur Vasokonstriktion der Mikrovaskularisation der Niere.²⁴⁴

In Zusammenhang mit COVID-19 wurde bislang eine Abnahme der Hb-Konzentration sowie des Hämatokrits beobachtet. Die meisten Anämien sind auf eine Entzündung, auch Anämie bei chronischer Entzündung genannt, zurückzuführen.²⁴⁵⁻²⁴⁸

Die Anämie entsteht, indem es durch proinflammatorische Zytokine zur gesteigerten Synthese des Akute-Phase-Proteins Heparin kommt, welches wiederum einen funktionellen Eisenmangel bewirkt.²⁴⁹ Die Ursache basiert auf verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen. Zum einen führt die erhöhte Heparinkonzentration zu einer verminderten Eisenabgabe aus den Enterozyten ins Blut, da die Expression von Ferroportin gehemmt und dessen Abbau gefördert wird. Über Ferroportin erfolgt der Transfer von Eisen-Ionen aus dem Intra- in den Extrazellulärraum. Wird dieser Ablauf gehemmt, resultiert daraus eine reduzierte Freisetzung von Eisen-Ionen ins Blut.²⁴⁹⁻²⁵¹ Zum anderen wird durch die erhöhte Konzentration an Heparin die Mobilisierung des Speichereisens aus dem mononukleären Phagozytensystem gehemmt, obwohl die Eisenreserven quantitativ ausreichend vorhanden wären.^{249,250} Darüber hinaus kommt es zur verminderten intestinalen Eisenresorption sowie zu einer reduzierten Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläuferzellen. Ergänzend hemmen die freigesetzten Zytokine die Erythropoese direkt, indem die Produktion und Funktionalität von Erythropoetin gemindert und gleichzeitig die Halbwertszeit der Erythrozyten verkürzt werden.²⁴⁹⁻²⁵²

In der Labordiagnostik zeigt sich die Anämie der chronischen Erkrankung oft normochrom-normozytär, kann sich aber auch als hypochrome-mikrozytäre Form äußern.²⁵⁰

Bei zu niedrigeren Hämoglobinkonzentrationen, insbesondere bei Betroffenen mit Komorbiditäten, kann es zu einer Minderversorgung der peripheren Gewebe mit Sauerstoff kommen. In der Studie von Bergamaschi et al. fiel auf, dass an COVID-19 erkrankte Frauen

niedrigere Hb-Konzentrationen und eine höhere Prävalenz von schweren Anämien als Männer aufwiesen.²⁴⁶

Des Weiteren gehören folgende Erythrozytenindizes zu den Standardparametern, wobei die beiden erstgenannten Parameter geschlechtsunabhängig sind. Die Parameter können direkt von bestimmten Hämatologie-Analysegeräten, beispielweise in einer Durchflusszytometrie, gemessen oder aus bestimmten Werten berechnet werden.^{125,253}

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV, engl. mean corpuscular volume) bezeichnet das durchschnittliche Volumen der Erythrozyten und berechnet sich aus dem Hämatokrit dividiert durch die RBC-Anzahl. Hier wird der Hämatokrit zur Berechnung genutzt, da die Erythrozyten den größten Anteil der Blutzellen ausmachen. Der Referenzbereich beträgt 82,5 bis 97,4 Femtoliter (fl) und beschreibt normozytäre Erythrozyten. Pathologisch veränderte Zellen werden als mikrozytär (< 82,5 fl) bzw. als makrozytär (> 97,4 fl) gekennzeichnet.¹²⁵ Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH, engl. mean corpuscular hemoglobin) gibt die absolute Menge an Hämoglobin eines einzelnen Erythrozyten an, welcher sich aus der Division von der totalen Hämoglobinkonzentration und der RBC-Anzahl im Blut ergibt. Das Hämoglobin verleiht den Erythrozyten ihre rote Farbe. Referenzwerte sind hier 26,8 bis 32,6 Pikogramm (pg), in welchem die Erythrozyten als normochrom bezeichnet werden. Eine zu geringe Farbintensität und somit ein verminderter Hämoglobingehalt wird als hypochrom (< 26,8 pg) definiert. Eine zu dunkle Erscheinungsform wird als hyperchrom (> 32,6 pg) bezeichnet.¹²⁵ Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration) beschreibt im Gegensatz zum MCH das Verhältnis zwischen RBC-Volumen und Hämoglobingehalt. Es berechnet sich aus der Division von MCH und MCV bzw. Hämoglobin dividiert durch den Hämatokrit. Der Referenzbereich reicht bei Männern von 31,7 bis 35,2 g/dl, bei Frauen von 31,1 bis 34,6 g/dl. Auch hier werden die pathologisch veränderten Erythrozyten als hypochrom (< 31,7 bzw. 31,1 g/dl) und hyperchrom (> 35,2 bzw. 34,6 g/dl) bezeichnet.^{125,254}

In Zusammenhang mit COVID-19 wurde bislang meist eine Abnahme des MCV, MCH und MCHC beschrieben.^{245,247,248} Dies könnte durch eine Anämie der chronischen Erkrankung erklärbar sein, welche sich hypochrom und mikrozytär äußern kann.²⁵⁰ Xia et al. untersuchten Ende 2022 an COVID-19 erkrankte Probanden und Probandinnen mit der Omikron Virusvariante. Sie stellten fest, dass das MCHC ebenfalls vermindert war, das MCV jedoch erhöht.²⁵⁵

Die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW, engl. red cell distribution width) beschreibt die Spanne zwischen kleinsten und größten Erythrozyten und kann mit folgender Formel berechnet werden (siehe Abb. 6).²⁵⁴

$$\text{Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)} = (S_V \times 100) / \text{MCV}$$

Abbildung 6: Berechnung Erythrozytenverteilungsbreite

Quelle: Eigene Darstellung
 S_V = Standardabweichung des Volumens

Der Referenzbereich liegt bei 11,8 % bis 14,3 %. Bei Abweichungen liegt eine Anisozytose vor, welche das Vorliegen von vergrößerten Erythrozyten (Makrozyten), als auch verkleinerten Erythrozyten (Mikrozyten) beschreibt.¹²⁵ Die RDW dient als Parameter in der Differentialdiagnostik. Sowohl normale als auch erhöhte Werte können auf bestimmte Anämieformen hinweisen. Erniedrigte RDW-Werte haben hingegen keine klinische Relevanz und werden in der Regel nicht berücksichtigt. Die Referenzbereiche gelten unabhängig vom Geschlecht.²⁵⁶

Im Zusammenhang mit COVID-19 wird eine Erhöhung der Erythrozytenverteilungsbreite beschrieben. Zusätzlich wird diese Parameterveränderung als prädiktiver Faktor für den Schweregrad der Erkrankung sowie der Mortalität genutzt.^{245,247,257-259} Die genaue Pathophysiologie ist, bis Stand August 2025, nicht bewiesen.

Es gibt verschiedene Hypothesen, die die Erhöhung der RDW erklären könnten. Als Ursache wird unter anderem die durch COVID-19 induzierte Hypoxämie beschrieben. Als Folge dieser wird die Freisetzung von Erythropoietin stimuliert, welches wiederum die Erythrozytenneubildungsrate und das Erythrozytenvolumen erhöht. In der Diagnostik lässt sich dadurch dann die erhöhte RDW erklären.^{257,258} Darüber hinaus können durch die Entzündungsreaktion freigesetzte Zytokine die RDW erhöhen. Die Reifung der Erythrozyten kann verlangsamt werden, welches ebenfalls zu einer erhöhten RDW führt.²⁵⁷ Des Weiteren könnte eine durch COVID-19 ausgelöste Stimulation des Knochenmarks eine Rolle spielen. Durch den Einfluss auf die Erythropoese könnte es zur größeren Bandbreite der Erythrozytengröße kommen.^{257,258}

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, mögliche Veränderungen der Erythrozyten nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 und asymptomatischem oder mildem COVID-19-Krankheitsverlauf festzustellen. Viele der bereits durchgeführten Studien konzentrierten sich auf schwere COVID-19-Krankheitsverläufe. Es sollen sowohl morphologische als auch funktionelle Abweichungen von gesunden Erythrozyten festgestellt werden. Ferner soll ermittelt werden, ob und in welchem Ausmaß daraus ein Krankheitswert resultiert.

Erythrozyten bzw. ihre Veränderungen nehmen eine entscheidende Rolle als Indikator für den Gesundheitsstatus ein. Sie können als Marker dienen, indem sie sehr sensitiv auf oxidativen sowie nitrosativen Stress und eine Erhöhung der Zytokine reagieren.^{187,196,260} Darüber hinaus haben sie einen großen Einfluss auf die Blutrheologie.^{134,225} Erythrozyten werden als sehr anpassungsfähig beschrieben und könnten vor allem wegen ihrer relativ kurzen Lebensdauer von rund 120 Tagen eine entscheidende Rolle als Indikator für den Gesundheitsstatus bzw. in der Pathophysiologie von Erkrankungen und ihrer Behandlungen sein.²⁶¹

Deswegen ist es relevant, ihre Rolle in der Erkrankung COVID-19 genauer zu untersuchen, um möglicherweise neue Erkenntnisse, sowohl für die Diagnostik als auch Therapie, zu sammeln. Zudem werden die Daten geschlechterdifferenziert ausgewertet, da bestimmte Parameter je nach Geschlecht variieren und verschiedene Referenzbereiche gelten. Auch sollen mögliche Unterschiede im Hinblick auf COVID-19 zwischen Männern und Frauen detektiert werden.

Als Hauptfragestellung dient: Führt COVID-19 mit asymptomatischem oder mildem Krankheitsverlauf zu morphologischen und funktionellen Veränderungen der Erythrozyten?

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Geräte

Tabelle 2: Verwendete Geräte

Gerät	Name	Hersteller
Analysenwaage	Sartorius Quintix224	Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen, Deutschland
Bunsenbrenner	Fireboy	Integra, Biebertal, Deutschland
Ektazyotmeter/ Syllektometer	Lorrca MaxSis (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer)	RR Mechatronics, Zwaag, Niederlande
Fluorometer/ Luminometer	Thermo Scientific™ Fluoroskan Ascent™ FL	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Hämatologie-Analysator	Sysmex Digitana KX-21N	Sysmex, Horgen, Schweiz
Inkubator	Brutschrank IN30	Memmert, Schwabach, Deutschland
Labor-Gefrierschrank	GFL 6483	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Magnetrührer	Ikamag ret	IKA Combimag RCT, Staufen, Deutschland
Mikroskop	Zeiss Axiovert 200M	Zeiss, Jena, Deutschland
Mikroskop CCD Kamera	DXC-1850P	Sony, Tokio, Japan
pH Meter	SevenCompact S220	Mettler Toledo, Columbus, Ohio, USA
Pipette	Research plus 0,5-10 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette	Research plus 0,5-5 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Pipette	Research plus 100-1000 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette	Research plus 10-100 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Rollen-Mischer	Drehmischer Hecht Karl RM 5	Karl Hecht GmbH & Co. KG, Sondheim vor der Rhön, Deutschland
Zentrifuge	Multifuge 3 L-R	Thermo Heraeus Kendro, Langenselbold, Deutschland
Zentrifuge	Zentrifuge 5417 R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

3.1.2. Verbrauchsmaterialien und Chemikalien

Tabelle 3: Verwendete Verbrauchsmaterialien und Chemikalien

Material	Hersteller
15 ml Zentrifugenröhrchen	Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, USA
3,3-Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid (DAB) Lösung	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
50 ml Zentrifugenröhrchen	Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, USA
Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl)	Merck, Darmstadt, Deutschland
BD Vacutainer EDTA	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland
Cellclean	Systemex, Horgen, Schweiz
Cellpack, Verdünnungslösung	Systemex, Horgen, Schweiz
Deckgläser	VWR Avantor, Radnor, Pennsylvania, USA
Diaminobenzidin (DAB)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (Na ₂ HPO ₄ x 2 H ₂ O)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Entellan	Merck, Darmstadt, Deutschland

epT.I.P.S-Pipettenspitzen	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Glucose	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Glucoseoxidase	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Meerrettich-Peroxidase (HRP)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Methanol	VWR International, Darmstadt, Deutschland
Milchpulver	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid (NaCl)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natronlauge 1 mol/l	Merck, Darmstadt, Deutschland
Nickel-II-Sulfat (NiSO_4)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Normal Goat Serum (NGS) 3%	Dako, Glostrup, Dänemark
Objektträger	VWR Avantor, Radnor, Pennsylvania, USA
Osmo High	RR Mechatronics, Zwaag, Niederlande
Osmo Low	RR Mechatronics, Zwaag, Niederlande
PAP-Pen (Fettstift)	Dako, Glostrup, Dänemark
Parafilm	Parafilm USA Scientific, USA
Paraformaldehyd (PFA)	Merck Schuchardt OHG, Hohenbrunn, Deutschland
Pasteurpipetten	VWR Avantor, Radnor, Pennsylvania, USA
Polyvinylpyrrolidon (PVP) Elon ISO	RR Mechatronics, Zwaag, Niederlande
Reaktionsgefäße 3810X 1,5 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Trishydroxymethylaminomethan (TRIS)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Trypsin	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Tween20 ($\text{C}_{58}\text{H}_{114}\text{O}_{26}$)	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Wasserstoffperoxid (H_2O_2)	Merck, Darmstadt, Deutschland

3.1.3. Verwendete Lösungen

Tabelle 4: Verwendete Lösungen

Lösung	Herstellung
Diaminobenzidin (DAB)-Lösung	15 ml 0,1 mol/l PBS + 300 µl Glucose + 150 µl Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl) + 300 µl Nickel-II-Sulfat (NiSO ₄) + 150 µl Diaminobenzidin + 50 µl Glucoseoxidase Lösung filtrieren und zügig verbrauchen
Dreifach gepufferte Salzlösung (TBS) 0,05 mol	6,057 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS) in 250 ml Aqua dest. lösen + 8,766 g NaCl mit HCl auf pH 7,6 einstellen und mit Aqua dest. auf 1000 ml auffüllen
Lösung zur Hemmung endogener Peroxidasen	1000 µl Methanol + 1000 µl H ₂ O ₂ + 225 µl H ₂ O
Meerrettich-Peroxidase (HRP)-Lösung	3 µl HRP + 1200 µl TBS
Milchpulverlösung 0,3% / Tween20 0,03% - Lösung	200 µl Milchpulverlösung 3% + 1,8 µl Tween20 + 1800 µl TBS
Milchpulverlösung 3%	0,23 g Milchpulver + 8ml TBS
Normal Goat Serum (NGS) 3 %	36 µl NGS + 1200 µl TBS

Paraformaldehyd (PFA) 4%	2g Paraformaldehyd + 20 ml Aqua dest. (eine Stunde bei 60 °C lösen) Tropfenweise mit 1mol/l NaOH klären, erkalten lassen und filtrieren + 25ml 0,2 mol PBS Auf pH 7,4 einstellen und mit Aqua dest. unter pH-Kontrolle auf 50ml auffüllen
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) 0,1 mol	0,2 mol PBS zu gleichen Teilen mit Aqua dest. (1:1) verdünnen und auf pH 7,4 einstellen
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) 0,2 mol	28,8 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat + 5,2 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat + 17,532 g NaCl Mit Aqua dest. auf 1000ml auffüllen und auf pH 7,4 einstellen

3.1.4. Verwendete Software

Tabelle 5: Verwendete Software

Software	Name	Hersteller
Bildverarbeitungsprogramm	Image J	National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA
Ektazytometer-Software	Lorcca V5.09	RR Mechatronics, Zwaag, Niederlande
Präsentationsprogramm	Microsoft PowerPoint 365, Version 2208	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Statistiksoftware	GraphPad Prism 9.4.0	GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA
Tabellenkalkulationsprogramm	Microsoft Excel 365, Version 2208	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Textverarbeitungsprogramm	Microsoft Word 365, Version 2208	Microsoft, Redmond, Washington, USA

3.1.5. Kits und Antikörper

Tabelle 6: Verwendete Kits und Antikörper

Kit/Antikörper	Hersteller
Anti-Nitrotyrosin (Lösung 1:500)	Merck Millipore, Burlington, Massachusetts, USA
Anti-Phospho eNOS Ser1177 (Lösung 1:150)	Merck Millipore, Burlington, Massachusetts, USA
Färbekit Pappenheim-Färbung (May Gründwald & Giemsa)	Morphisto, Offenbach am Main, Deutschland
Ziegen Anti-Kaninchen Antikörper (Lösung 1:400)	Dako, Glostrup, Dänemark

3.2. Studienteilnehmende und -verlauf

Die Studie beinhaltet 58 Teilnehmende nach COVID-19, davon 37 männliche Probanden und 13 weibliche Probandinnen (n=58; 37m, 13w). Die SARS-CoV-2 Infektion wurde mittels eines Polymerase-Kettenreaktion (PCR) -Tests und eines Antikörper-Tests nachgewiesen. Das positive PCR-Testergebnis lag im Durchschnitt 60,7 Tage bei der Probenentnahme zurück, d.h. die Probanden und Probandinnen befanden sich nicht mehr im Akutstadium des COVID-19 Krankheitsverlaufs. Vier Teilnehmende gaben einen asymptomatischen Krankheitsverlauf an. Alle anderen gaben milde typische COVID-19-Symptome an. Zudem wurden 42 gesunde Testpersonen, davon 30 männliche und 12 weibliche (n=42; 30m, 12w), als Kontrollen untersucht. Die Altersverteilung kann Tabelle 7 entnommen werden.

Es gab weder eine Hospitalisierung noch wurde von anderen Krankheiten berichtet. Keiner der Teilnehmenden war während des Zeitpunkts der Probenentnahmen gegen das SARS-CoV-2 geimpft. Die Virusvariante konnte zum Zeitpunkt der Probenentnahmen nicht bei allen Studienteilnehmenden bestimmt und somit in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung der Arbeiten im Labor erfolgte im Frühjahr bis Herbst 2021. Im Frühjahr 2021 verdrängte die Alpha Virusvariante den Wildtyp, ehe im Juni die Delta Virusvariante in Deutschland stark zunahm und in den nachfolgenden Wochen und Monaten nahezu allein dominierte. Die Virusvarianten Beta und Gamma wurden ebenfalls im Studienzeitraum in Deutschland nachgewiesen, deren Anteile waren jedoch sehr gering.²⁶² Die Probenentnahmen waren vor der Entdeckung der Omikron Variante im November 2021 abgeschlossen.

Die verschiedenen Parameter wurden, wenn bei den Ergebnissen nicht anders angegeben ist, bei allen Studienteilnehmenden gemessen.

Tabelle 7: Altersverteilung Studienteilnehmende. Angaben in Jahren

	Durchschnittsalter	SD	Altersspanne
Kontrolle Männer	24,13	5,63	17-37
COVID Männer	24,26	4,60	14-31
Kontrolle Frauen	23,88	6,40	16-33
COVID Frauen	23,83	5,44	16-31

Alle Probanden und Probandinnen der COVID-19- als auch der Kontrollgruppe waren gesunde und sportlich aktive Personen. Die ethischen Richtlinien der gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki wurden während der Studie beachtet. Die Teilnehmenden gaben zudem eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab. Die Studie wurde der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln vorgelegt und akzeptiert (087/2020).

Die Entnahme der venösen Blutproben erfolgte nüchtern und mittels EDTA Vacutainer (Becton Dickinson GmbH, Deutschland) aus der Vena mediana cubiti. Es wurden 4 ml EDTA-Blut abgenommen, welches anschließend unverzüglich weiterverarbeitet wurde.

3.3. Methoden

Im Folgenden werden die Methoden und gemessenen Parameter dieser Studie dargestellt. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte strukturiert und einheitlich nach vorher festgelegtem Studienprotokoll.

3.3.1. RBC-Parameter

Zunächst wurden 100 µl des EDTA-Vollbluts mithilfe des Hämatologieanalysator Sysmex Digitana KX-21N (Sysmex, Schweiz) gemessen und es wurden kleine Blutbilder erstellt. Die für diese Arbeit genutzten relevanten Parameter der Erythrozyten sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: RBC-Parameter

Parameter	Einheit	Bedeutung
RBC	*10 ⁶ /µl	Anzahl der Erythrozyten
HGB	g/dl	Hämoglobinwert
HKT	%	Hämatokrit
RDW	%	Erythrozytenverteilungsbreite
MCV	fl	Mittleres Erythrozytenvolumen
MCH	pg	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	g/dl	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Messprinzip:

Zunächst wird vor Durchführung der Messung der Hämatologieanalysator mit einer Verdünnungslösung und einer Lyse-Lösung befüllt. Die Messung startet, indem das Vollblut vom Hämatologieanalysator aspiriert wird. Dieses wird zusammen mit der Verdünnungslösung, einer leicht hypotonen Elektrolytlösung mit guter elektrischer Leitfähigkeit, in die Messkammer transportiert. Durch eine positiv und eine negativ geladene Elektrode wird ein elektrisches Feld erzeugt. Die Zellen treten durch die Öffnung des Impedanzkanals, in welchem die Zellen zu einer momentanen Erhöhung des elektrischen Widerstandes führen. Durch diesen erzeugten elektrischen Impuls kann die Zahl (RBC) und Größe der Zellen gemessen werden. Die Impulshöhe verhält sich dabei proportional zu Größe und Volumen der Zelle. Der Hämatokrit wird ebenfalls durch die Impedanzmessung ermittelt. Die Lyse-Lösung wird unter anderem dazu genutzt, dass die Erythrozyten lysieren und die Leukozyten sowie Thrombozyten in einer Messkammer mittels Widerstandmessung bestimmt werden können. Darüber hinaus wird das aus den lysierten Erythrozyten austretende Hämoglobin in Methämoglobin umgewandelt und wird, weitergeleitet in eine Durchflussküvette, fotometrisch bestimmt.^{253,263}

Die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) beschreibt die Größenverteilung der Erythrozyten. Diese wird berechnet, indem die Standardabweichung der Erythrozytengröße mit 100 multipliziert und durch MCV dividiert wird.²⁶⁴ Schließlich werden die restlichen RBC-Parameter mathematisch aus den gemessenen Größen berechnet (siehe Abb. 7).²⁵³

$$\text{MCV (fL)} = \frac{\text{HKT}}{\text{RBC}} \quad \text{MCH (pg)} = \frac{\text{HGB}}{\text{RBC}} \quad \text{MCHC (g/dL)} = \frac{\text{HGB}}{\text{HKT}}$$

Abbildung 7: Berechnung RBC-Parameter

Quelle: Eigene Darstellung

3.3.2. RBC-Verformbarkeit

Die Verformbarkeit der Erythrozyten wurde mittels eines Ektazytometers, dem Lorrca MaxSis (RR Mechatronics, Niederlande), gemessen. Die Erythrozyten wurden in einer viskösen Lösung definierten Scherkräften ausgesetzt.

Messprinzip:

In Ruhe behalten die Erythrozyten ihre bikonkave, runde Form bei. Werden die Erythrozyten jedoch einer Scherkraft ausgesetzt, nehmen sie eine ellipsoidische, längliche Form an, welches als Elongation bezeichnet wird und physiologisch ist.²²³ Diese Fähigkeit der Erythrozyten, sich unter ausgesetzten Scherstress zu verformen, wurde mithilfe des Ektazytometers Lorrca MaxSis untersucht (siehe Abb. 8). Die genaue Funktionsweise ist bereits in der Literatur beschrieben worden.^{228,265,266}

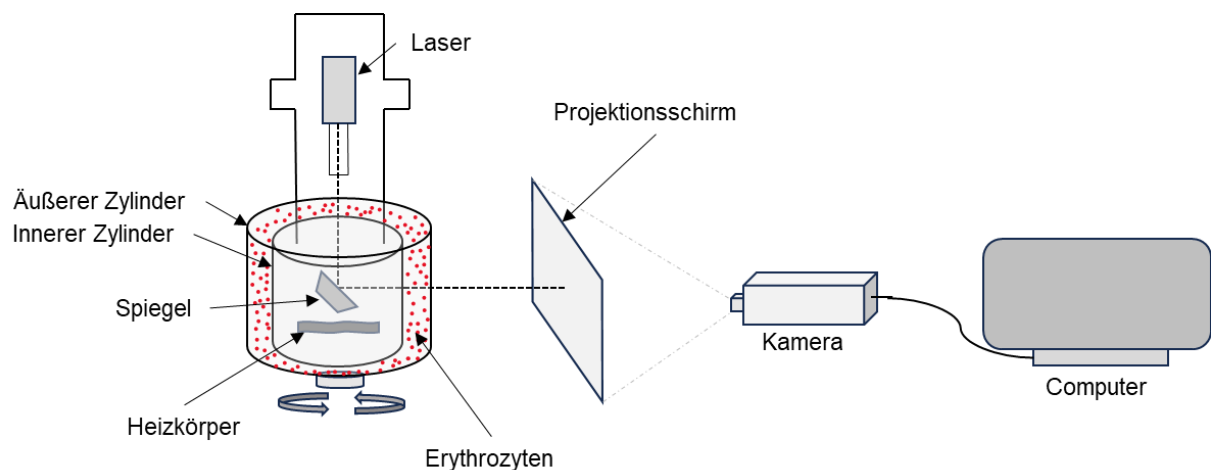


Abbildung 8: Schematische Zeichnung des Lorrca's (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer) zur Ektazytometrie

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz²⁶⁶

Das Ektazytometer ist aus zwei konzentrischen Zylindern mit einem dünnen Zwischenspalt aufgebaut. Der äußeren Zylinder rotiert (CUP), während der innere Zylinder statisch ist (BOB). Somit wird eine Schergeschwindigkeit auf die dünne Schicht der Erythrozyten-Suspension, die sich zwischen den Zylindern befindet, ausgeübt. Unter diesen Kräften kommt es zur Verformung der Erythrozyten, welche mittels Laserbeugung und einer computergestützten Analyse detektiert wird. Der Laserstrahl wird durch die deformierten Erythrozyten geleitet und

erzeugt ein typisches Beugungsmuster. Dieses wird vom Projektionsschirm aufgefangen, von der Kamera erfasst und anschließend im Computer ausgewertet.^{228,265,266}

Das Vollblut setzt sich überwiegend aus dünnflüssigem Plasma sowie aus zellulären festen Bestandteilen zusammen. Blut ist folglich eine Suspension und somit eine nicht-newtonsche Flüssigkeit. Diese hat die Eigenschaft, die Viskosität in Abhängigkeit des Hämatokrits und der Strömungsgeschwindigkeit zu verändern. Um die Proben zuverlässig vergleichbar zu machen, werden diese mit einer hochviskosen Polyvinylpyrrolidon-Lösung (PVP) gemischt. Diese Mischung weist bei den verschiedenen Rotationsgeschwindigkeiten eine konstante Viskosität auf.^{223,224,267}

Durchführung:

Es wurden jeweils 20 µl Vollblut zu 5 ml Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit einer Viskosität von 28,74 Millipascalsekunden (mPas) gegeben. 800 µl dieser viskosen Lösung wurden anschließend in den Zylinderspalt gegeben. Anschließend wurde darauf geachtet, dass sich keine Luftbläschen mehr innerhalb der Probe im Zylinderspalt befinden. Die Messung wurde über den Computer gestartet, nachdem der Heizkörper des Ektazytometers die Probe präzise auf 37 °C erwärmt hat und der Messaufbau abgedunkelt worden ist. Durch die Rotation des äußeren Zylinders werden neun aufsteigende, definierte Scherkräfte [Pascal; Pa] erzeugt (0,30 Pa, 0,53 Pa, 0,95 Pa, 1,69 Pa, 3,00 Pa, 5,33 Pa, 9,49 Pa, 16,87 Pa, 30, 00 Pa). Die Diffraktion des Laserstrahls wurde durch die Kamera detektiert und durch die Lorrca Software analysiert. Als objektiver Messwert wird der Elongation Index (EI) genutzt, welcher die Membranoberfläche abbildet (siehe Abb. 9).

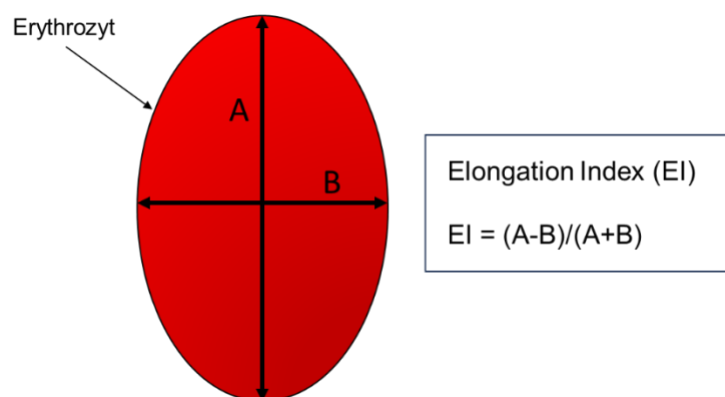


Abbildung 9: Berechnung des Elongation Indexes (EI)

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz²⁶⁶

Die Ergebnisse der Messung werden in einer Verformbarkeitskurve dargestellt. Im Diagramm wird der Elongation Index (EI) in Abhängigkeit zum Scherstress [Pa] in logarithmischer Skalierung dargestellt (siehe Abb. 10).

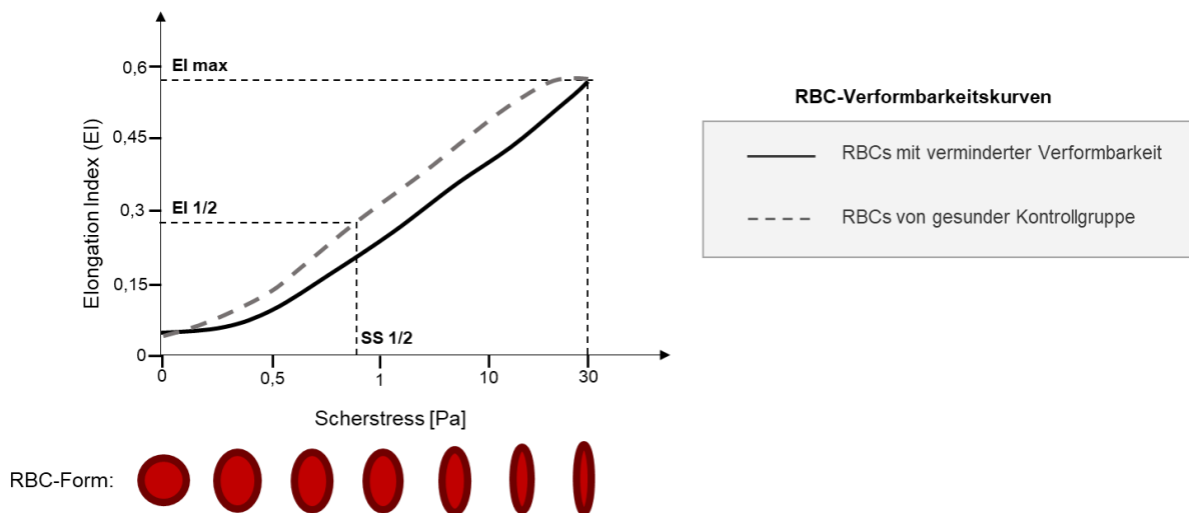


Abbildung 10: RBC-Verformbarkeitskurven

Eigene Darstellung in Anlehnung an das Lorrca Manual²⁶⁸

Die maximale Verformbarkeit bei unendlichem Scherstress wird durch die Software berechnet, welche als maximaler Elongation Index (Elmax) bezeichnet wird. Zudem wird $SS \frac{1}{2}$ [Pa], welche die Scherrate bei $\frac{1}{2}$ Elmax beschreibt, zur Auswertung genutzt. Diese ist wichtig, da verschiedene Erythrozyten zwar den gleichen Elmax aufweisen könnten, dieser jedoch mit unterschiedlich starkem Scherstress indiziert werden muss. Dies kann beispielsweise bei pathologisch veränderter Zellmembran der Fall sein.^{269,270}

Aus den oben genannten Werten wurde das Verhältnis aus $SS \frac{1}{2} / Elmax$ gebildet, welches zur objektiven Auswertung genutzt wird. Höhere Werte weisen auf eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten hin.

3.3.3. RBC-Osmoscan

Die Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten wurde ebenfalls mithilfe des Lorrca MaxSis gemessen.

Messprinzip:

Das Grundprinzip entspricht der Messung der RBC-Verformbarkeit. Die Messung erfolgt unter konstanter Temperatur und konstantem Scherstress. Anschließend wird bei steigender Osmolarität von 50 bis 500 mOsm/kg die Erythrozytenverformbarkeit und die Membranrigidität gemessen. Um die Proben zuverlässig vergleichbar zu machen, wird auch hier das Vollblut mit PVP gemischt.^{269,270}

Durchführung:

Die einzusetzende Erythrozytenanzahl wurde durch folgende Formel standardisiert: $1000/\text{RBC Anzahl im Blutbild} = X \mu\text{l Vollblut}$. Dieses wird zu 5 ml Polyvinylpyrrolidon (PVP) gegeben und anschließend im Lorrca MaxSis analysiert. Die Messung erfolgt bei einer konstanten Temperatur von 37 °C Grad und einem Scherstress von 30,00 Pa. Bei steigender Osmolarität von 50 bis 500 mOsm/kg wird die Erythrozytenverformbarkeit sowie die Membranrigidität gemessen. Im Diagramm werden die Ergebnisse der Messung als Elongation Index (EI) in Abhängigkeit der Osmolarität [mOsm/kg], aufgetragen (siehe Abb. 11).

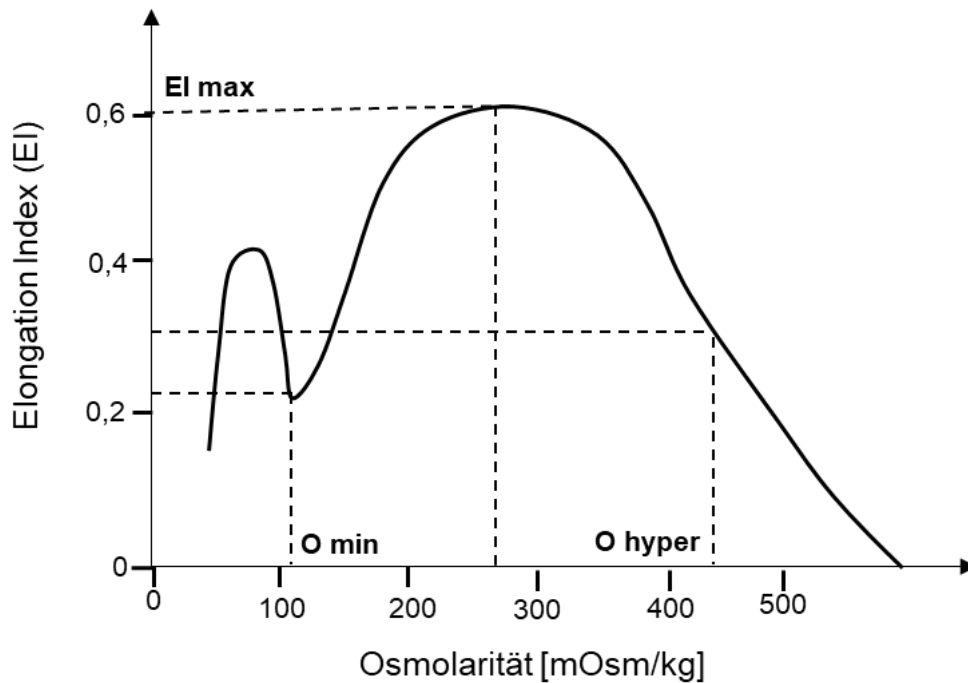


Abbildung 11: RBC-Verformbarkeitskurve unter einem osmotischen Gradienten (Osmoscan)

Eigene Darstellung in Anlehnung an das Lorrca Manual²⁶⁸

Folgende Parameter wurden zum objektiven Vergleich der Probanden und Probandinnen genutzt. Die Osmolarität bei dem minimalen Elongationsindex (EI min) der Erythrozyten in der hypotonen Region wird als O min bezeichnet. Bei einer weiteren Erniedrigung der Osmolarität würden die meisten Erythrozyten hämolysieren. Bei diesem Wert wird angegeben, dass 50 % der Erythrozyten im konventionellen Fragilitätstest bereits eine Hämolysen durchlaufen würden. Das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis (A/V-Verhältnis), also der Quotient aus Oberfläche und Volumen, nimmt mit steigender Osmolarität ab. Der maximale Elongationsindex (EI max) beschreibt die maximale Verformbarkeit der Erythrozyten und bezieht sich auf die RBC-Oberfläche. Dieser wird nahe der isotonischen Osmolarität erreicht. Als dritter Parameter wird die Osmolarität in der hypertonen Region bei $\frac{1}{2}$ EI max (O hyper) hinzugezogen, welcher die Hydratation der Erythrozyten anzeigt. Diese wird von der Viskosität des Zytoplasmas und des Zellvolumens beeinflusst.²⁶⁹⁻²⁷¹

3.3.4. RBC-Aggregation

Die Aggregation der Erythrozyten wurde ebenfalls mit dem Lorrca MaxSis mittels Syllektometrie gemessen.

Messprinzip:

In der Syllektometrie wird die Laserrückstreuung erfasst (siehe Abb. 12). Die Streueigenschaft ist dabei abhängig von der Erythrozytensuspension im Zylinderspalt, sodass dadurch die RBC-Aggregation gemessen werden kann. Eine Fotodiode detektiert bei dieser Messmethode die Laserrückstrahlung.²⁶⁵

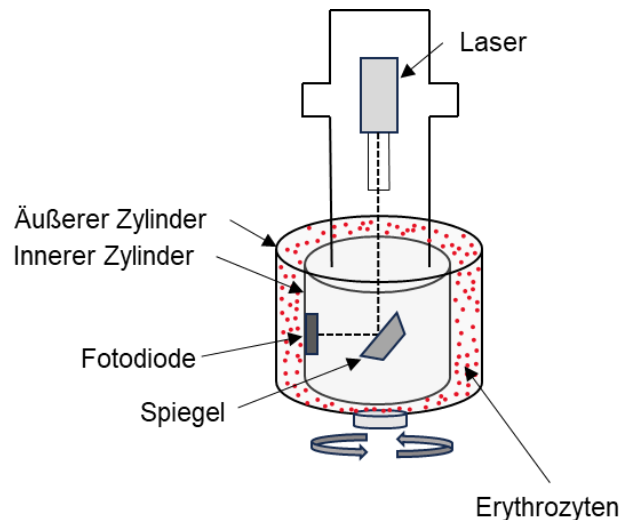


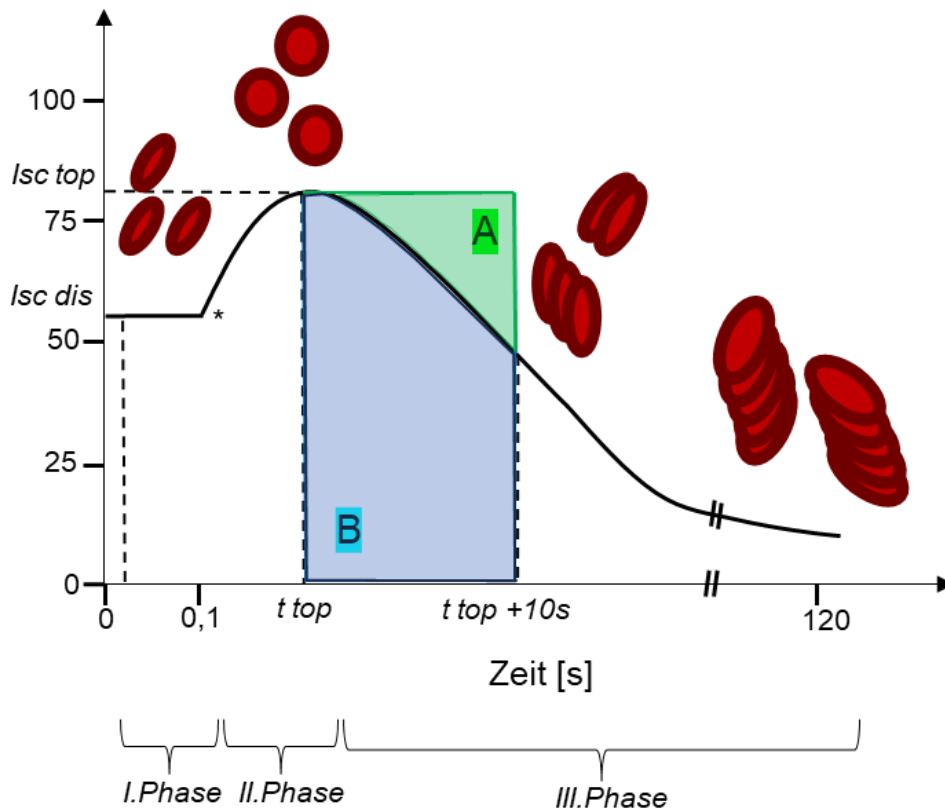
Abbildung 12: Schematische Zeichnung des Lorrca (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer) zur Syllektometrie

Eigene Darstellung in Anlehnung an Referenz²⁶⁶

Die Messung lässt sich in drei Phasen unterteilen. In der I. Phase wird durch eine hohe Scherrate im Lorrca MaxSis die vollständige Disaggregation der Erythrozyten induziert. Daraufhin folgt ein abrupter Stopp des Motors, sodass die Scherkraft aussetzt und die Erythrozyten sich wieder zufällig in ihrer physiologischen bikonkaven Form anordnen (II. Phase). Durch die Relaxation der Erythrozyten erhöht sich die Rückstreuungsintensität und es kommt somit zum Anstieg der Kurve. Anschließend folgt die III. Phase, in welcher eine rasche Aggregation der Erythrozyten zu beobachten ist. Die Erythrozyten ordnen sich in

geldrollenförmigen Gruppen an, die als Rouleaux bezeichnet werden. Dadurch sinkt das reflektierte Licht wieder und die Kurve fällt.^{265,272}

Im Syllektogramm wird die Intensität der Laserrückstreuung (Isc; engl. laser backscatter intensity in au, engl. arbitrary units) in Abhängigkeit von der Zeit (in s) aufgetragen (siehe Abb. 13).



I.Phase: Disaggregation durch hohe Scherrate
II.Phase: Wiederherstellung der physiologischen bikonkaven RBC-Form
III.Phase: Aggregation der RBCs (Anordnung in Rouleaux)

* = abrupter Stopp des Motors

Abbildung 13: Syllektogramm der RBC-Aggregation/Disaggregation

Eigene Darstellung in Anlehnung an das Lorrca Manual²⁶⁸

Zur Berechnung des Aggregationsindex (AI in %) werden die Integrale zwischen t_{top} und $t_{top} + 10$ s genutzt.
 A = Integral oberhalb zwischen t_{top} und $t_{top} + 10$ s; B = Integral unterhalb zwischen t_{top} und $t_{top} + 10$ s

Im Folgenden werden die für dieser Studie relevanten Messparameter beschrieben. I_{sc} definiert die durchschnittliche Laserrückstreuungsintensität während der I. Phase, welche die Disaggregation vor der Syllektogramm-Messung beinhaltet. Die maximale Intensität der Laserrückstreuung im gesamten Syllektogramm wird als $I_{sc\ top}$ bezeichnet, die i.d.R. am höchsten Punkt der Kurve abgelesen werden kann. Dieser Zeitpunkt wird als $t_{\ top}$ definiert. Für die Berechnung des Aggregationsindex ist der Zeitpunkt von $t_{\ top}$ bis 10 Sekunden später relevant ($t_{\ top} + 10\ s$). Der Aggregationsindex (AI in %) berechnet sich aus den Integralen oberhalb (siehe Abb. 13, Fläche A) und unterhalb (siehe Abb. 13, Fläche B) zwischen $t_{\ top}$ und $t_{\ top} + 10\ s$.

Die genaue Berechnung des Aggregation Indexes ist in Abbildung 14 dargestellt. Der AI beschreibt somit das Aggregationsverhalten der Erythrozyten. Je höhere Werte dieser annimmt, desto schneller kommt es zur Aggregation der Erythrozyten.^{265,268,272}

$$\text{Aggregationsindex (AI)} = \frac{A}{A+B} \times 100\ \%$$

Abbildung 14: Berechnung Aggregationsindex (AI)

Quelle: Eigene Darstellung

An oben beschriebene Syllektometrie schließt sich das Verfahren der Iteration (engl. Wiederholung) an. In diesem werden die Erythrozyten steigenden Scherraten ausgesetzt und es werden wiederholende Messungen durchgeführt. Bei diesen wird der Zeitpunkt bestimmt, bei welchem die Veränderung der Intensität der Laserrückstreuung (I_{sc}) minimal ist. Die Scherrate an diesem Punkt wird als $\gamma_{\ dlsc\ min}$ [1/s] definiert. Diese Aggregations-Disaggregationsscherrate ist objektiv vergleichbar und beschreibt die minimale Scherkraft, welche auf die Erythrozyten einwirken muss, um eine Aggregation zu verhindern. Auch hier weisen höhere Werte auf erhöhte RBC-Aggregation hin.²⁶⁸

Als objektive Werte werden in dieser Arbeit der Aggregations Index (AI in %) und die minimale Scherrate, welche eine Aggregation der Erythrozyten verhindert ($\gamma_{\ at\ dlsc\ min}$ in 1/s), genutzt.

Durchführung:

Das Vollblut wurde zehn Minuten bei 3600 g und 4 °C Grad in der Multifuge 3 L-R (Thermo Heraeus Kendro, Deutschland) zentrifugiert. Das RBC-Konzentrat wurde anschließend mit autologem Plasma auf einen einheitlichen Hämatokrit von 40 % eingestellt und 15 min auf dem Roller Mixer (Karl Hecht GmbH & Co. KG, Deutschland) oxygeniert. Anschließend wurden 1000 µl der Probe zur Messung der Aggregation in den Zylinderspalt pipettiert und auf Luftbläschen kontrolliert. Nachdem diese entfernt worden sind und das Syllektometer konstant auf 37 °C aufgeheizt war, wurde die am Computer automatisierte Messung gestartet. Nach Messung der Syllektometrie und dem Iterationsverfahren erstellte die Software abschließend die Ergebnisse.

3.3.5. Morphologische Veränderungen

Die Erythrozyten der Blutproben der COVID-19- sowie der Kontrollgruppe wurden zudem auf morphologische Veränderungen geprüft.

Durchführung:

Es wurden 5 µl Vollblut auf Objektträgern ausgestrichen und anschließend hitzefixiert. Danach erfolgt die Pappenheim-Färbung, um mögliche Veränderungen besser sichtbar machen zu können. Zuletzt werden mittels einer an ein Mikroskop gekoppelten Kamera Aufnahmen der mit Erythrozyten beladenen Objektträger aufgenommen und untersucht.

Die panoptische Färbung kombiniert die Färbemethoden nach May-Grünwald und Giemsa (Färbekit: Pappenheim-Färbung May Gründwald & Giemsa, Morphisto, Deutschland). Das Färben lief nach einheitlichem Schema nach Gebrauchsanweisung des Färbekits ab.²⁷³ Vor der Durchführung der Färbung wurden anfangs die Gebrauchslösungen vorbereitet. Die Puffer-Stammlösung wurde im Verhältnis 1:9 mit Aqua dest. gemischt, um die Puffer-Gebrauchslösung zu erhalten. Anschließend wurde die Giemsa-Stammlösung im Verhältnis von 1:9 mit der Puffer-Gebrauchslösung gemischt, einige Minuten stehen gelassen und abschließend durch einen handelsüblichen Faltenfilter filtriert.

Die Objektträger wurden zu Beginn der Pappenheim-Färbung in Methanol fixiert. Darauf folgend wurden die Ausstriche nach dem Lufttrocknen mit der May-Grünwald-Lösung für drei bis fünf Minuten vorbehandelt. Diese fixiert die Zellen und färbt sie bereits leicht mit Methylblau und Eosin an. Nach zweifachem Spülen in der Puffer-Gebrauchslösung erfolgte die eigentliche Färbung in der Giemsa-Lösung. Diese besteht aus Azur II, Eosin und

Methylenblau und färbt die Zellen an. Nach 15 Minuten wurden die Objektträger erneut zweifach in der Puffer-Gebrauchslösung gespült. Abschließend erfolgten das Trocknen und Eindecken der Objektträger. Es wurden mit einer Kamera (CCD-Kamera; Sony, Deutschland), welche an ein Mikroskop (Zeiss, Deutschland) gekoppelt ist, Bilder mit einer 200-fachen Vergrößerung aufgenommen. Von jedem Objektträger wurden fünf Bilder gemacht und die Erythrozyten (durchschnittlich 500 Zellen pro Bild) auf morphologische Veränderungen untersucht. Dabei wurden die Erythrozyten auf elongierte Formveränderungen sowie Membranausstülpungen kontrolliert. Zum objektiven Vergleich wurde die Prozentzahl der abnormalen Erythrozyten an der Gesamtheit genutzt.

3.3.6. Phosphorylierung RBC-NOS Serin 1177

Zur Ermittlung der Aktivität der RBC-NOS wurde die Methode der indirekten Immunhistochemie angewandt. Die Färbung, Messung und Auswertung erfolgte nach etabliertem Standardverfahren, wie es in der Literatur bereits beschrieben ist.^{197,205,207,274}

Messprinzip:

Die Messung der Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests erfolgt mittels indirekter immunhistochemischer Färbung. Das Grundprinzip dieser indirekten Methode ist, dass der primäre (I.) Antikörper an eine spezielle Struktur an der Oberfläche des zu bestimmenden Antigens, das Epitop, bindet. An den I. Antikörper bindet wiederum spezifisch der sekundäre (II.) Antikörper. Dieser besitzt eine freie Bindungsstelle, an welche sich die in dieser Studie genutzte Meerrettichperoxidase (HRP, engl. Horse-radish-peroxidase) setzt und durch Zugabe des Farbsubstrats die Reaktion zur Färbung auslöst. Daraus resultierend können die zu bestimmenden Epitope sichtbar gemacht und lokalisiert werden. Die Intensität der Färbung kann dann am Computer berechnet und analysiert werden.²⁷⁴ Die Phosphorylierung des Serin 1177-Rests ist als Aktivierungsstelle der RBC-NOS beschrieben.^{205,206,275}

Durchführung:

Im Anschluss an die Blutentnahme wurden 400 µl Vollblut mit 400 µl 4 % Formaldehyd versetzt. Nach einer 20-minütigen Fixierung bei Raumtemperatur, wurde die Vollblut/PFA-Mischung drei Minuten bei 120-132 g bei Raumtemperatur zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abpipettiert und verworfen. Es folgte ein Waschschriff mit 1,6 ml 0,1 mol isotonischer phosphatgepufferter Salzlösung (PBS, pH 7,4), welche das Arbeiten mit konstantem pH-Wert ermöglichte. Das RBC-Pellet wurde vorsichtig durch Auf- und

Abpipettieren resuspendiert. Nach fünfminütiger Ruhephase erfolgte eine erneute Zentrifugation nach oben genannten Einstellungen. Der Überstand wurde anschließend erneut abpipettiert und verworfen. Zuletzt wurden die Erythrozyten in 400 µl PBS (0,1 mol) resuspendiert und anschließend 10 µl der fixierten RBC sofort auf Objektträger (VWR Avantor, USA) ausgestrichen. Dann erfolgte eine Hitzefixierung mittels Bunsenbrenners (Integra Fireboy, Deutschland).

Zu Beginn der immunhistochemischen Färbung wurde mithilfe eines Fettstifts ein Test- und ein Kontrollbereich auf dem Objektträger markiert. Die Kontrollbereiche wurden ohne Primärantikörper belassen und dienten zur Kontrolle der Färbereaktion. Beide Bereiche aller Objektträger wurden mit 1X Tris-Phosphat-Saline (TBS; 0,1 mol, 7,6 pH) gewaschen, indem TBS zweimal mit einer Pasteurpipette (VWR Avantor, USA) benetzt und jeweils abgeschüttelt worden ist. Anschließend wurde die Trypsin-Lösung (0,1 %) aufgetragen und die Präparate wurden 30 min bei 37 °C im Brutschrank (Mettler, Deutschland) inkubiert. Trypsin soll die Membranpermeabilität der Erythrozyten erhöhen und somit das Eindringen der genutzten Lösungen und Antikörper ermöglichen. Es folgte erneut ein Waschschriff mit dreifachem Spülen mit TBS. Um die endogenen Peroxidasen zu hemmen, wurde ein Gemisch aus Methanol (CH₃OH), Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Aqua dest. aufgetragen. Da das H₂O₂ stark flüchtig ist, wurde das Gemisch jeweils frisch angesetzt und unverzüglich verwendet.

Nach 30-minütiger Ruhezeit erfolgte ein erneutes dreifaches Waschen mit TBS. Anschließend erfolgte eine Inkubation beider Bereiche mit 3%iger Milchpulverlösung in TBS, welche freie Proteinbindungsstellen blockiert und somit die Spezifität des Primärantikörpers erhöht. Ohne Spülen wurde anschließend der Primärantikörper aufgetragen. Auf die Testbereiche der Objektträger wurde der I. Antikörper, Anti-Phospho eNOS Ser1177 (Lösung: 1:150; Merck Millipore, USA), in 0,3%iger Magermilchlösung und 0,03%igen Tween20 als Stabilisator für 60 Minuten aufgetragen. Die Kontrollfelder wurden lediglich mit der 0,3%igen Magermilchlösung und 0,03%igen Tween20 benetzt. Anschließend erfolgte ein dreifaches Waschen mit TBS, bevor normales Ziegen Serum 3 % (NGS, engl. Normal Goat Serum) zum Blocken aufgetragen wurde. Daran schloss sich das Auftragen, sowohl auf die Test- als auch auf die Kontrollbereiche, des sekundären Ziegen Anti-Kaninchen Antikörpers (engl. goat anti-rabbit antibody; Lösung: 1:400; Dako, Dänemark) an, welcher sich an den Primärantikörper bindet. Es folgte eine Inkubation für 30 Minuten, welche mit einem dreifachen Waschvorgang mit TBS beendet wurde. Anschließend wurde die Meerrettichperoxidase (HRP) in TBS auf die Präparate gegeben, welche sich an den II. Antikörper bindet, und im folgenden Schritt die Reaktion zur Färbung auslöst. Davor wurden die Objektträger dreimal mit TBS gewaschen, ehe die für die Färbung genutzte 3,3-Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid (DAB)-Lösung in TBS aufgetragen wurde. Dies dient als Substrat für die HRP und verfärbt sich nach Oxidation

mit Wasserstoffperoxid dunkelbräunlich. Anschließend wurde nochmals dreimal mit TBS gewaschen, wobei im ersten Waschschrift die Flüssigkeit mit Pasteurpipette abgenommen und separat entsorgt wurde. Die Objektträger wurden in einer aufsteigenden Alkohollösungsreihe dehydriert und danach mit Entellan eingedeckt und versiegelt.

Die Bilder von Test- und Kontrollbereich wurden anschließend mit einer an das Zeiss Mikroskop gekoppelten CCD-Kamera in 400-facher Vergrößerung aufgenommen. Die Bilder wurden mit der Software Image J (National Institutes of Health, USA) ausgewertet. 50 Erythrozyten von mindestens vier Bildern der Testbereiche und zehn Erythrozyten von mindestens zwei Bildern in dem Kontrollbereich wurden bestimmt. Die Grauwerte wurden gegen die Grauwerte des Hintergrunds verrechnet. Anschließend wurden die Grauwerte von den Test- und Kontrollbereichen subtrahiert, um die Netto-Farbintensität zu erhalten.

3.3.7. Nitrotyrosin

Messprinzip:

Die Konzentration an Nitrotyrosin wird ebenfalls durch die Methode der indirekten Immunhistochemie gemessen. Das Prozedere entspricht weitestgehend der unter 5.3.6. erläuterten Messung der RBC-NOS-Aktivierung.

Durchführung:

Die Durchführung der Immunhistochemie entspricht bis auf den Austausch des Primärantikörpers und einer längeren Inkubationszeit der RBC-NOS Serin 1177-Messung. Der I. Antikörper wurde entsprechend angepasst und es wurde Anti-Nitrotyrosin, Lösung 1:500 (Upstate/Millipore, USA), genutzt. Zudem erfolgte die Inkubation des I. Antikörpers über Nacht, während bei der Serin 1177-Messung für eine Stunde inkubiert worden ist.

3.4. Datenanalyse

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden den Gruppen „Kontrolle“ und „COVID-19“ zugeordnet. Die Gruppe „Kontrolle“ enthält alle gesunden männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden. Die Gruppe „COVID-19“ beinhaltet alle männlichen Probanden sowie weiblichen Probandinnen nach COVID-19. Zudem wurden die Daten geschlechterdifferenziert ausgewertet. Für diese Analyse wurde die Einteilung in folgende Gruppen genutzt: „Kontrolle Männer“, „COVID-19 Männer“, „Kontrolle Frauen“ und „COVID-19 Frauen“.

Die Gruppen wurden jeweils als voneinander unabhängige Stichproben angesehen. Die Messungen sind unabhängig voneinander, die abhängigen Variablen sind intervallskaliert und die unabhängige Variable ist nominalskaliert. Die Daten wurden anfangs mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Wenn die Gaußverteilung gegeben war, wurden die Daten im jeweils relevanten Gruppenvergleich mittels ungepaartem, einseitigem t-Test ausgewertet. Falls die Normalverteilung nicht gegeben war, wurden die Daten mittels Mann-Whitney-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Das Signifikanzniveau α lag bei allen Tests bei 5 %. Ein p-Wert unter 5 % wurde als signifikant (*), bei Werten unter 1 % als hoch signifikant (**) und unter 0,1 % als höchst signifikant (***) eingestuft. In der graphischen Darstellung sind die Daten, wenn nicht anders beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels Graph Pad Prism 9.4.0 (GraphPad Software Inc., USA). Zudem wurde neben Microsoft Word (Microsoft, Version 2208, USA) mit den Standardprogrammen für Tabellenkalkulation Microsoft Excel (Microsoft, Version 2208, USA) und für Präsentationen PowerPoint (Microsoft, Version 2208, USA) gearbeitet.

4. Ergebnisse

4.1. RBC-Parameter

Die RBC-Parameter konnten bei n = 52 COVID-19-Probanden und -Probandinnen (39 m, 13 w) sowie bei n = 42 Kontrollen (30 m, 12 w) gemessen werden.

Die COVID-19-Gruppe zeigte geringere Hämoglobin- (Hb) und Hämatokritwerte (Hkt) im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Abb. 15).

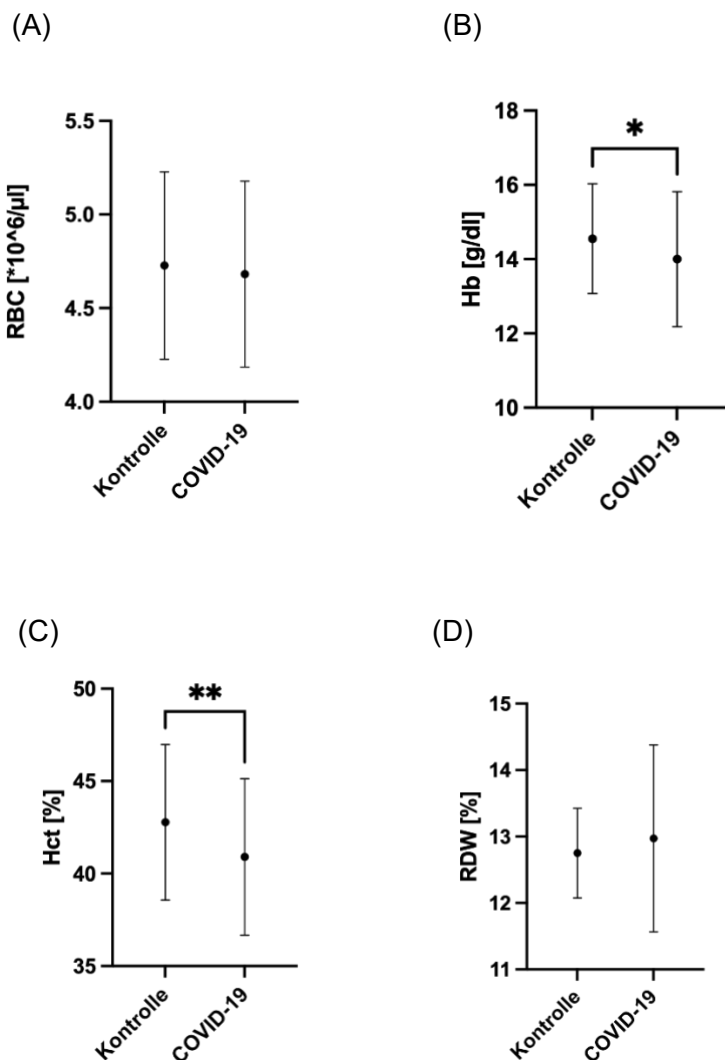


Abbildung 15: Erythrozytenparameter (RBC, Hb, Hkt, RDW) im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

Es werden die detektierten Veränderungen der Erythrozytenparameter dargestellt. (A): Bei der Messung der Anzahl an Erythrozyten [$\cdot 10^6/\mu\text{l}$] konnten keine Veränderungen zwischen den Gruppen festgestellt werden. (B) Die Hämoglobinwerte [g/dl] zeigten sich in der COVID-19-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert (* $p < 0.05$). (C) Beim Hämatokrit [%] konnte ebenfalls eine Abnahme in der COVID-19-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen detektiert werden. (** $p < 0.01$). (D) Bei der Messung der Erythrozytenverteilungsbreite [%] konnten keine Veränderungen zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Im geschlechterdifferenzierten Vergleich waren der Hämoglobin- (Hb) und der Hämatokritwert (Hkt) in der männlichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindert. In der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) konnten keine Veränderungen nach COVID-19 detektiert werden. Die Erythrozytenanzahl (RBC), der Hämoglobin- und der Hämatokritwert waren in der männlichen höher als in der weiblichen Kontrollgruppe. Bei den Frauen konnten keine signifikanten Unterschiede in den vier Blutparametern nach COVID-19 festgestellt werden (siehe Abb. 16).

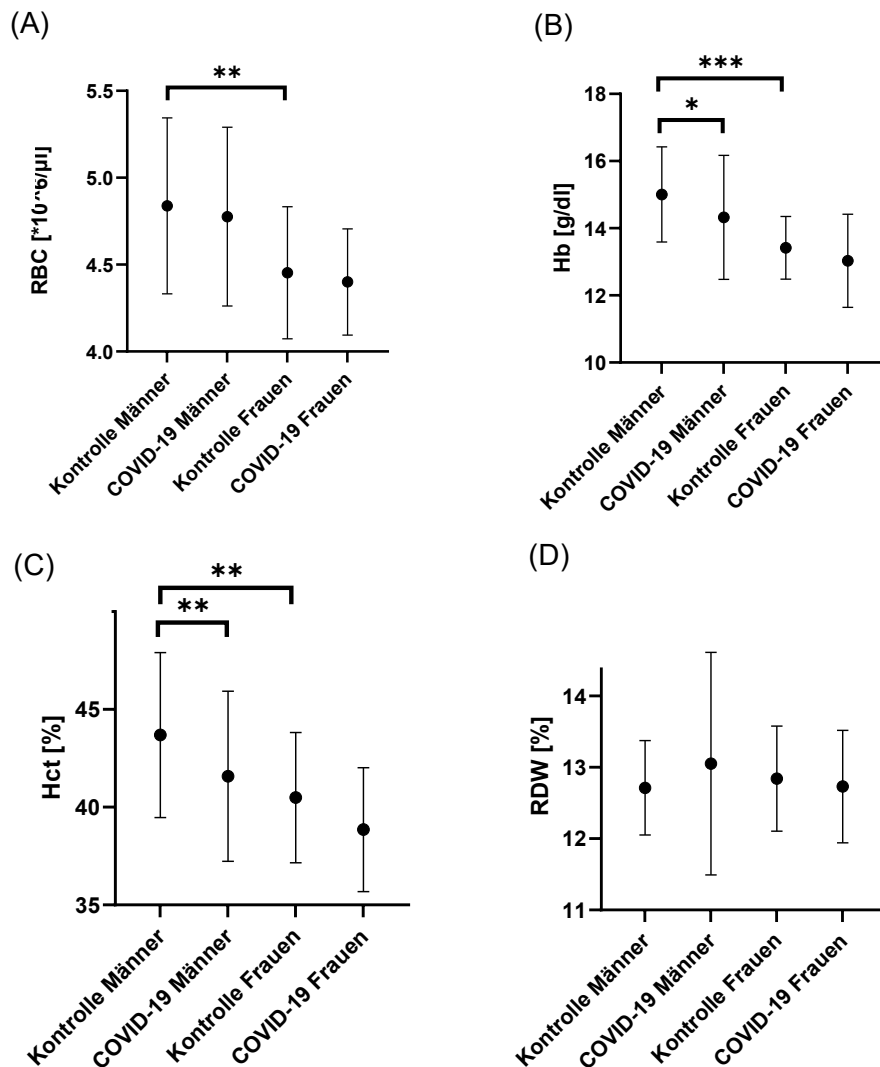


Abbildung 16: Erythrozytenparameter (RBC, Hb, RDW, Hkt) im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

Es werden die detektierten Veränderungen der Erythrozytenparameter dargestellt. (A) Die männliche Kontrollgruppe wies eine signifikant höhere Anzahl an Erythrozyten [$\cdot 10^6/\mu\text{l}$] als die weibliche Kontrollgruppe auf (** p < 0.01). Im Vergleich der Kontrollen zu den Probanden und Probandinnen nach COVID-19 konnten keine Veränderungen festgestellt werden. (B) Die männliche Kontrollgruppe wies signifikant höhere Hämoglobinwerte [g/dl] im Vergleich zu den gesunden Frauen auf (*** p < 0.001). Zudem war der Hb bei den Männern nach COVID-19 signifikant vermindert (* p < 0.05). (C) Der Hämatokrit [%] war bei den männlichen höher als bei weiblichen Kontrollen (** p < 0.01). Die Gruppe COVID-19 Männer zeigte zudem eine signifikante Verminderung des Hkt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (** p < 0.01). (D) Bei der Messung der Erythrozytenverteilungsbreite [%] konnten keine Veränderungen zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Bei den Erythrozytenindizes konnten ebenfalls Veränderungen der Erythrozyten nach COVID-19 festgestellt werden. Das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) sowie der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) waren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen vermindert (siehe Abb. 17).

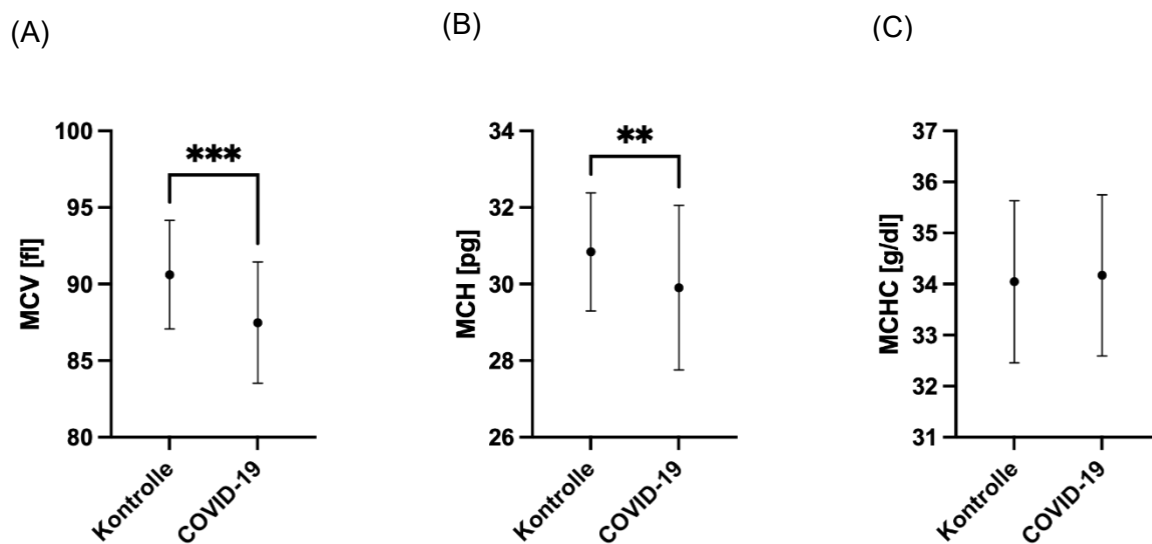


Abbildung 17: Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

In der Untersuchung der Erythrozytenindizes konnten Veränderungen nach COVID-19 festgestellt werden. (A) Das MCV [fl] war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert. (*** $p < 0.001$). (B) Auch beim MCH [pg] konnte nach COVID-19 eine signifikante Verminderung nachgewiesen werden (** $p < 0.01$). (C) Bei der MCHC [g/dl] wurden keine Veränderungen festgestellt.

In der geschlechterdifferenzierten Betrachtung war das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen nach COVID-19 vermindert. Beim mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt (MCH) konnte eine Erniedrigung bei der männlichen COVID-19 Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe detektiert werden. Bei der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der männlichen und weiblichen Kontrollgruppe gemessen. Die Männer wiesen höhere Werte auf (siehe Abb. 18).

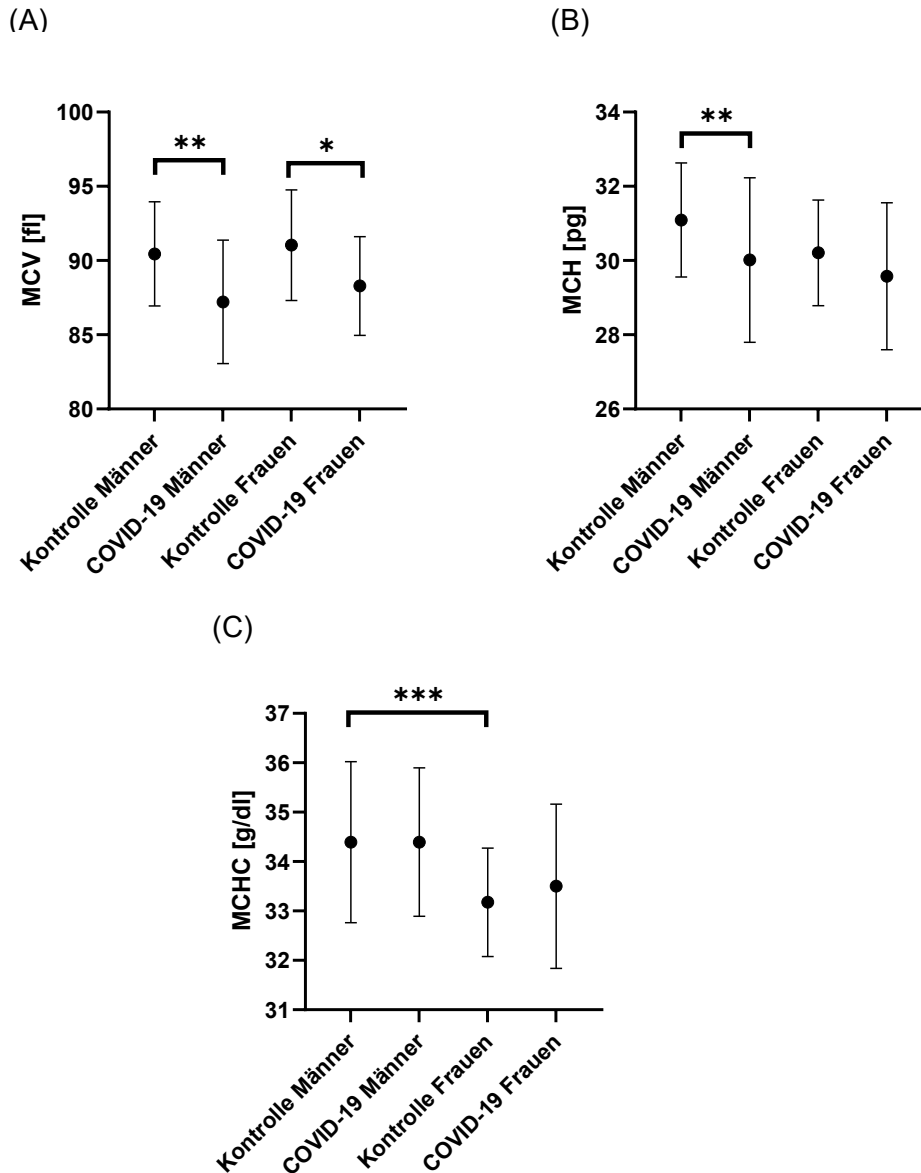


Abbildung 18: Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

In der Untersuchung der Erythrozytenindizes konnten Veränderungen nach COVID-19 festgestellt werden. (A) Das MCV [fl] war sowohl bei der männlichen (** $p < 0.01$) als auch weiblichen COVID-19-Gruppe (* $p < 0.05$) im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant vermindert. (B) Auch beim MCH [pg] konnte bei den Männern eine signifikante Verminderung nach COVID-19 nachgewiesen werden (** $p < 0.01$). (C) Bei der MCHC [g/dl] wurden bei den männlichen Kontrollen signifikant höhere Werte im Vergleich zu den weiblichen Kontrollen festgestellt (** $p < 0.001$).

4.2. RBC-Verformbarkeit

Die RBC-Verformbarkeit konnte bei allen $n = 58$ (37 m, 13 w) Probanden und Probandinnen gemessen werden, dazu kamen $n = 41$ Kontrollen (30 m, 11 w) zum Vergleich. Zur Auswertung der RBC-Verformbarkeit wurde der Quotient aus SS $\frac{1}{2}$ und Elmax genutzt. Je höher der Wert, desto niedriger ist die Verformbarkeit.

Im Vergleich der COVID-19-Gruppe zu den gesunden Kontrollen konnte eine Erhöhung des Quotienten nach der Erkrankung festgestellt werden. Dies zeigt eine signifikant verminderte RBC-Verformbarkeit nach COVID-19 auf (siehe Abb. 19).

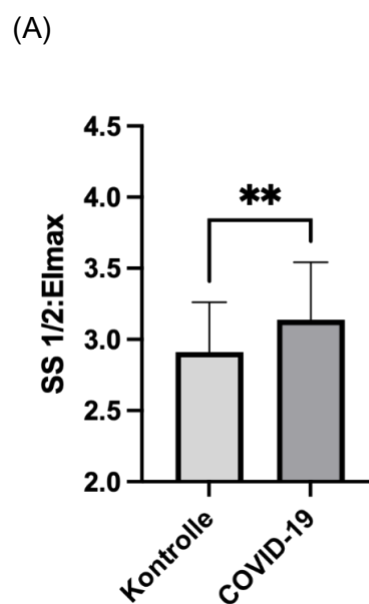


Abbildung 19: RBC-Verformbarkeit im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

(A) Zum objektiven Vergleich der RBC-Verformbarkeit wurde der Quotient SS $\frac{1}{2}$:Elmax genutzt. Dieser war in der COVID-19-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (** $p < 0.01$).

In der geschlechterdifferenzierten Betrachtung wurden sowohl in der männlichen als auch in der weiblichen COVID-19-Gruppe ebenfalls signifikant höhere Werte im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe detektiert, welches eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten nach COVID-19 aufzeigt. Im Vergleich der beiden Kontrollgruppen untereinander wiesen die Frauen höhere RBC-Verformbarkeiten als die Männer auf (siehe Abb. 20).

(A)

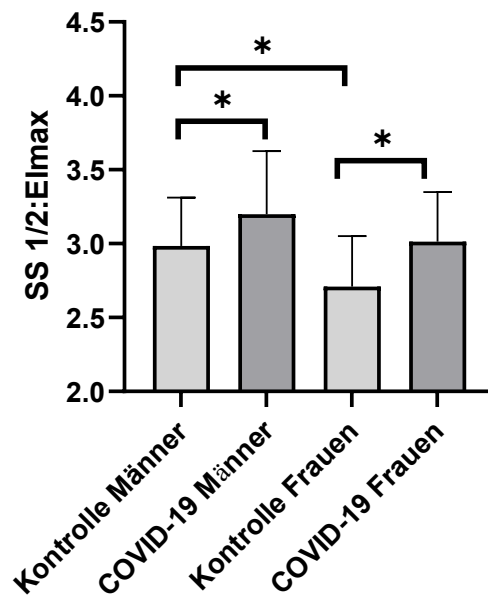


Abbildung 20: RBC-Verformbarkeit im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

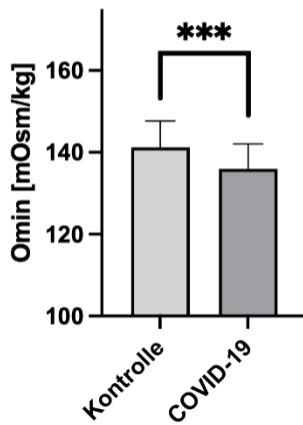
(A) Der Quotient SS 1/2:Elmax war sowohl bei den Männern (* $p < 0.05$) als auch bei den Frauen (* $p < 0.05$) nach COVID-19 im Vergleich zur jeweiligen gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht, d.h. es lag eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten vor. Die Gruppe Kontrolle Männer wies zudem höhere Werte als die Gruppe Kontrolle Frauen auf (* $p < 0.05$).

4.3. RBC-Osmoscan

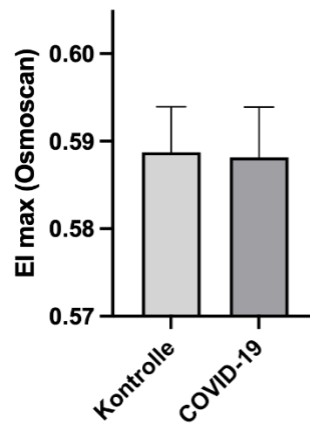
Die RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten konnte von 56 Probanden und Probandinnen (37 m, 19 w) nach COVID-19 sowie bei $n = 42$ Kontrollen (30 m, 12 w) mittels des Osmoscans gemessen werden.

Es konnte eine signifikante Minderung von Omin und Ohyper nach COVID-19 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Elmax zeigte keine Veränderung nach COVID-19 (siehe Abb. 21).

(A)



(B)



(C)

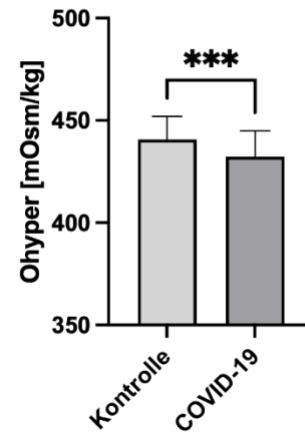


Abbildung 21: RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

(A) In der Messung von Omin [mOsm/kg] konnte eine signifikante Abnahme in der COVID-19-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden ($*** p < 0.001$). (B) Beim Wert Elmax wurde keine Veränderung nach COVID-19 detektiert. (C) Es wurde eine signifikante Abnahme von Ohyper [mOsm/kg] nach COVID-19 gemessen ($*** p < 0.001$).

In der geschlechterdifferenzierten Betrachtung war Omin ebenfalls in beiden COVID-19-Gruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe reduziert. Auch wiesen die weiblichen Kontrollen signifikant höhere Werte als die männlichen auf. Elmax war nach COVID-19 bei der männlichen Gruppe reduziert, bei den Frauen zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung zur Kontrollgruppe. Des Weiteren ergab der Osmoscan eine in beiden COVID-19-Gruppen festgestellte Reduzierung von Ohyper im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Generell wies die weibliche Kontrollgruppe höhere Ohyper-Werte im Gegensatz zur männlichen Kontrollgruppe auf (siehe Abb. 22).

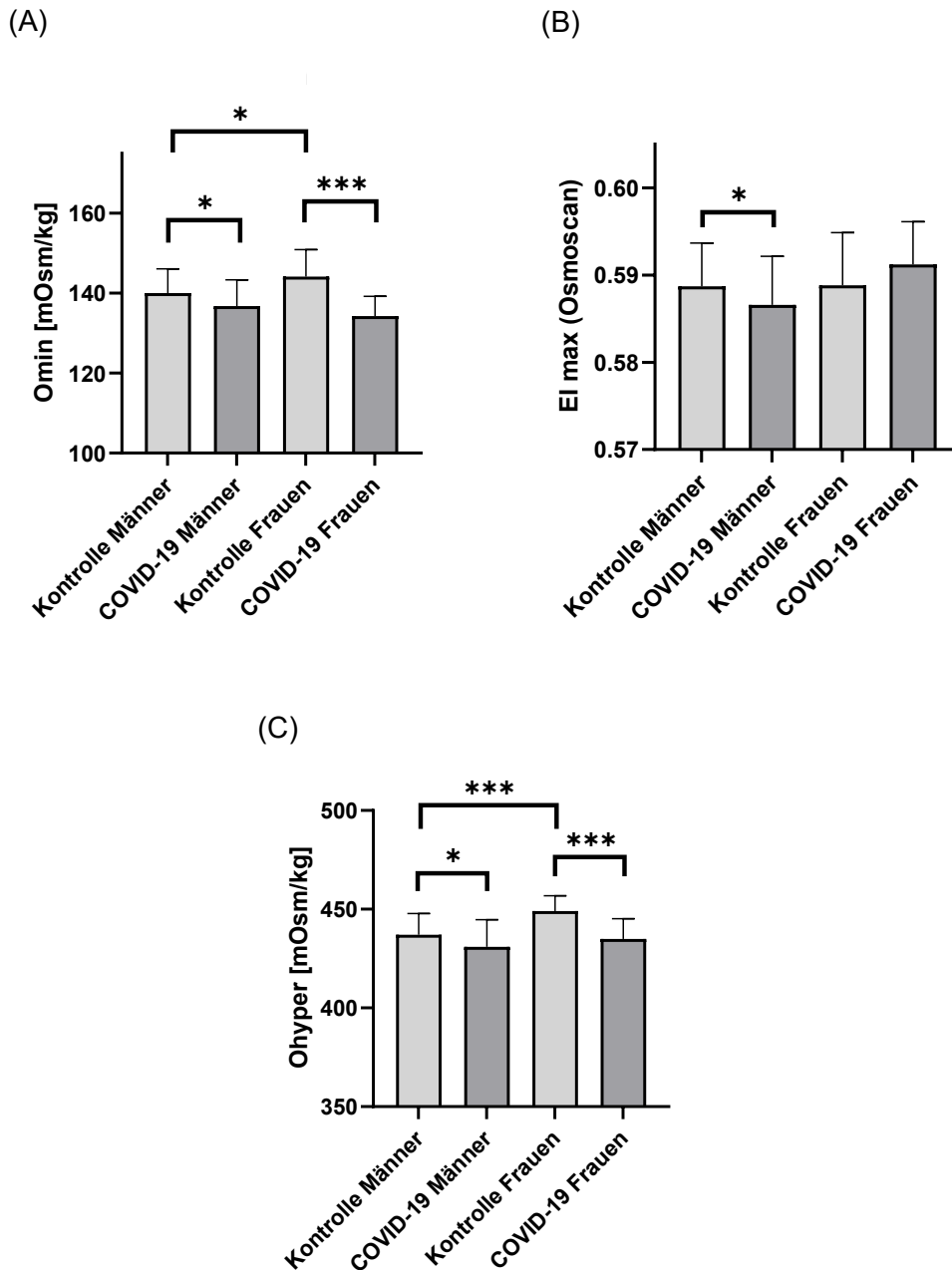


Abbildung 22: RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

(A) In der Messung des Werts Omin [mOsm/kg] konnte eine signifikante Abnahme bei den Männern (* $p < 0.05$) und bei den Frauen (** $p < 0.001$) nach COVID-19 im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Kontrollgruppen festgestellt werden. Zudem wiesen die gesunden Frauen höhere Werte als die gesunden Männer auf (* $p < 0.05$). (B) Eine signifikante Abnahme des Werts Elmax konnte bei den Männern nach COVID-19 gemessen werden (* $p < 0.05$), nicht jedoch bei den Frauen. (C) Es konnte sowohl bei den Männern (* $p < 0.05$) als auch bei den Frauen (** $p < 0.001$) eine signifikante Abnahme von Ohyper [mOsm/kg] nach COVID-19 festgestellt werden. Zudem wies die Gruppe Kontrolle Frauen höhere Werte als die Gruppe Kontrolle Männer auf (** $p < 0.001$).

4.4. RBC-Aggregation

Die Aggregation der Erythrozyten wurde bei $n = 48$ (30 m, 18 w) Probanden und Probandinnen der COVID-19-Gruppe und $n = 25$ (15 m, 10 w) der Kontrollgruppe untersucht. Der Hämatokrit wurde bei allen Proben zur Aggregationsmessung einheitlich auf 40 % eingestellt.

Es konnte keine signifikante Veränderung des Aggregation Indexes (AI in %) sowie der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungsintensität (y at dlsc min in 1/sec) bei der COVID-19 im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Abb. 23).

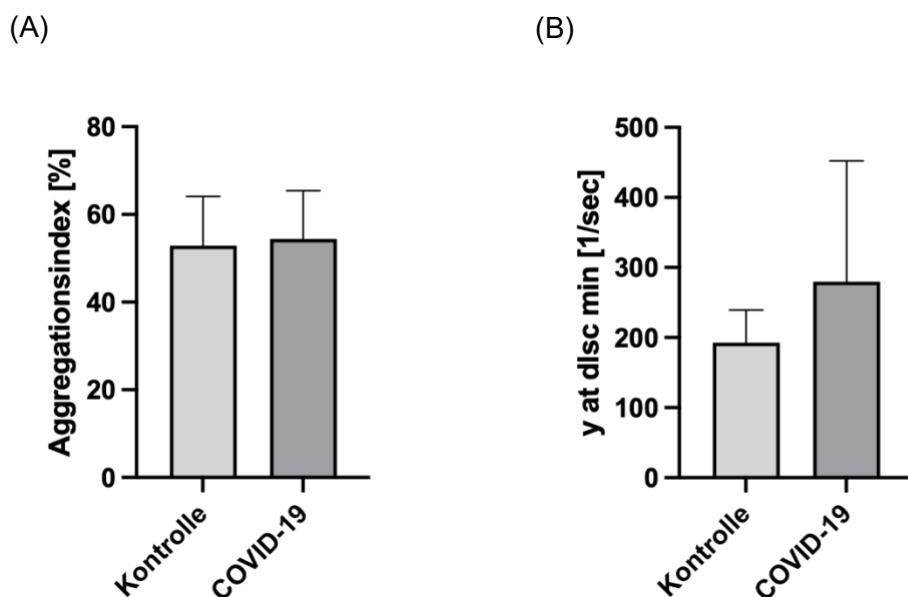


Abbildung 23: Parameter der RBC-Aggregation im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

(A) Beim berechneten Aggregationsindex [%] konnte keine Veränderung der COVID-19 im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. (B) Bei der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungsintensität y at dlsc min [1/sec] konnte ebenfalls keine Veränderung der COVID-19 im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

In der geschlechterdifferenzierten Auswertung konnte ebenso keine Veränderung des Aggregation Indexes (AI in %) zwischen den COVID-19 und den jeweiligen Kontrollgruppen festgestellt werden. Bei den männlichen COVID-19-Probanden zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungsintensität (y at dlsc min in 1/sec) im Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe, welches auf eine vermehrte RBC-Aggregation hinweist. Auch bei den Frauen nach COVID-19 deutete sich die Erhöhung dieses Werts und somit eine vermehrte

Aggregation der Erythrozyten an, welche jedoch statistisch nicht signifikant war (siehe Abb. 24)

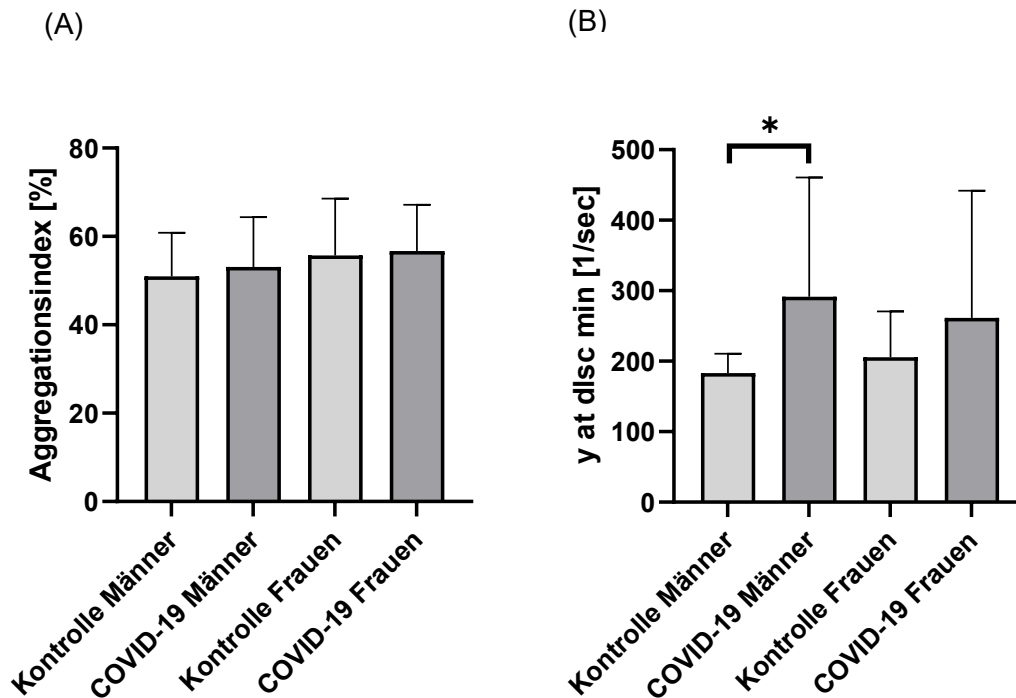


Abbildung 24: Parameter der RBC-Aggregation im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

(A) Der berechnete Aggregationsindex [%] unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen; weder zwischen den Geschlechtern noch nach COVID-19. (B) Dahingegen konnte bei der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungintensität y at dlsc min [1/sec] eine signifikante Erhöhung bei den Männern nach COVID-19 festgestellt werden (* $p < 0.05$). Auch bei den Frauen deutete sich dies an, die Änderung war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,43$).

4.5. Morphologische Veränderungen

Die Erythrozyten von $n = 19$ (11 m, 8 w) COVID-19-Probanden und -Probandinnen und $n = 14$ (7 m, 7 w) Kontrollen wurden hinsichtlich morphologischer Veränderungen untersucht. Dabei wurde zwischen zwei Veränderungen differenziert. Zum einen wurden vermehrt Erythrozyten, welche länglich elongierte Formen vorwiesen [siehe Abb. 25 (A)], festgestellt. Zum anderen fielen Erythrozyten mit Membranausstülpungen, die über die physiologische, runde RBC-Form hinausgingen und eine Erweiterung darstellten [siehe Abb. 25 (B)], auf.

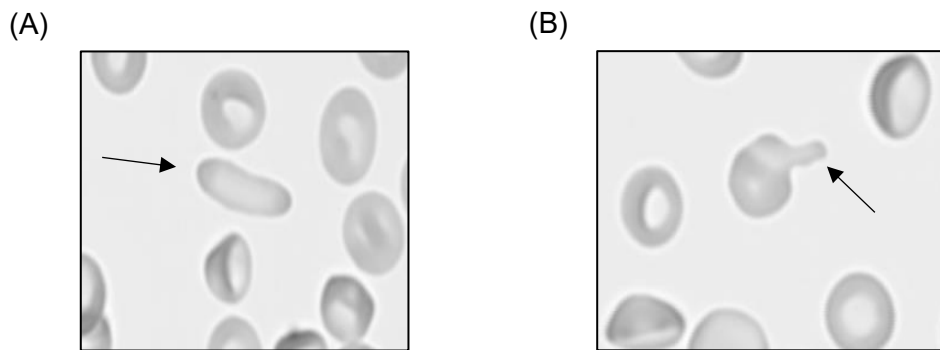


Abbildung 25: Morphologische RBC-Veränderungen

Quelle: Grau et al.²⁷⁶

(A) Elongation eines Erythrozyten (B) Membranausstülpung eines Erythrozyten

In der COVID-19-Gruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Membranausstülpungen der Erythrozyten sowie vermehrt elongierte Erythrozyten nachgewiesen (siehe Abb. 26).

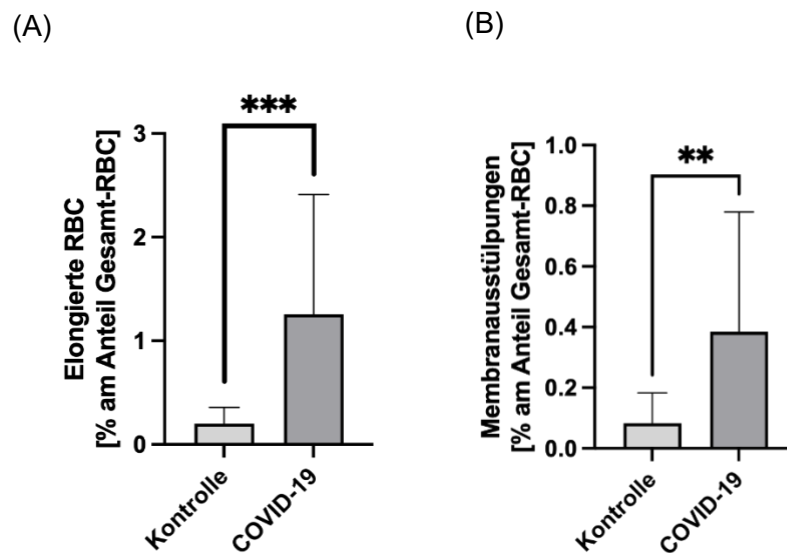


Abbildung 26: Morphologische RBC-Veränderungen im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

(A) Es wurden in der COVID-19 im Vergleich zu Kontrollgruppe vermehrt elongierte Erythrozyten [% am Anteil der Gesamt-RBC] festgestellt (***) ($p < 0.001$). (B) Im Hinblick auf Erythrozyten mit Membranausstülpungen [% am Anteil der Gesamt-RBC] konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung nach COVID-19 detektiert werden (** $p < 0.01$).

In der geschlechterdifferenzierten Auswertung konnten ebenfalls bei beiden Geschlechtern signifikant mehr elongierte Erythrozyten nach COVID-19 im Vergleich zur jeweiligen gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Auch in der Untersuchung der Erythrozyten auf Membranausstülpungen deutete sich ein vermehrtes Auftreten nach COVID-19 an (Kontrolle Männer zu COVID-19 Männer: $p = 0,0521$; Kontrolle Frauen zu COVID-19 Frauen: $p = 0,0894$), dieses war in der geschlechterdifferenzierten Betrachtung jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 27).

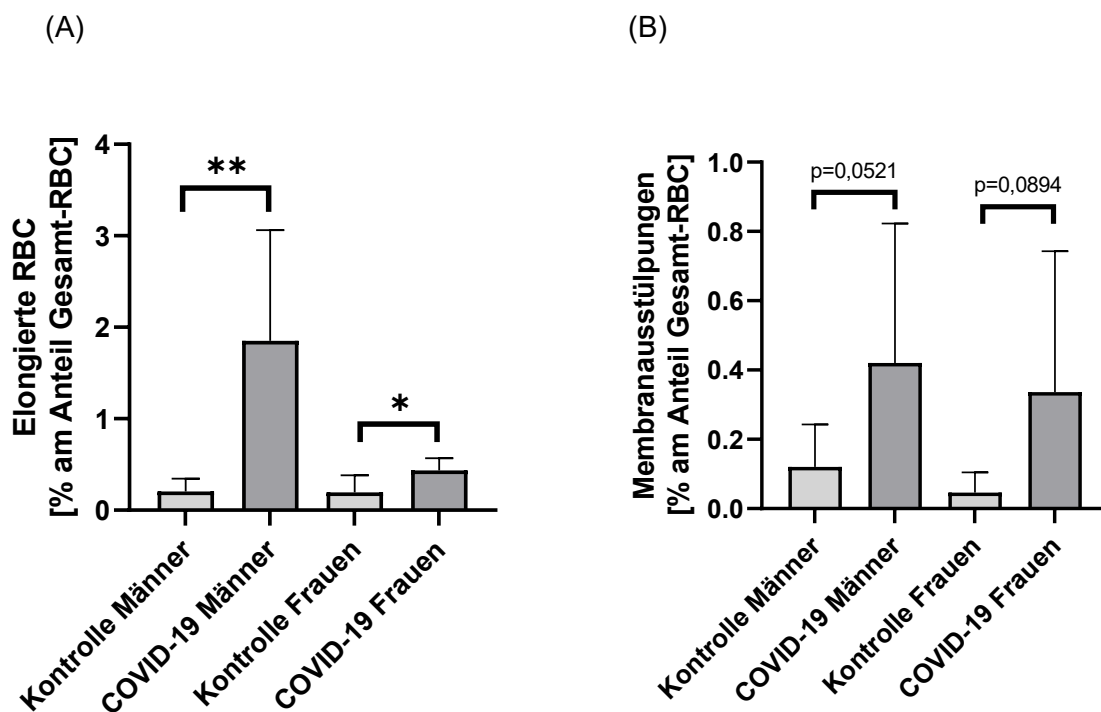


Abbildung 27: Morphologische RBC-Veränderungen im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

(A) Es wurden sowohl in der männlichen COVID-19-Gruppe (** $p < 0.01$) als auch in der weiblichen COVID-19-Gruppe (* $p < 0.05$) elongierte Erythrozyten [% am Anteil der Gesamt-RBC] im Vergleich zur jeweiligen gesunden Kontrollgruppe gefunden. (B) Im Hinblick auf Erythrozyten mit Membranausstülpungen [% am Anteil der Gesamt-RBC] konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen in der geschlechterdifferenzierten Auswertung detektiert werden. Jedoch deutete sich eine Zunahme nach COVID-19 an (Männer: $p=0,0521$, Frauen: $p=0,0894$).

4.6. Phosphorylierung RBC-NOS Serin 1177

Es wurden bei n = 32 (19 m, 13 w) COVID-19-Probanden und -Probandinnen sowie n = 20 (11 m, 9 w) Kontrollen die Phosphorylierung der Phosphorylierungsstelle Serin 1177 der RBC-NOS untersucht, welche die Enzymaktivität repräsentiert.¹⁹⁷

Es konnte eine vermehrte Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS bei der COVID-19- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, welche mittels erhöhter Farbintensität nachgewiesen worden ist (siehe Abb. 28).

(A)

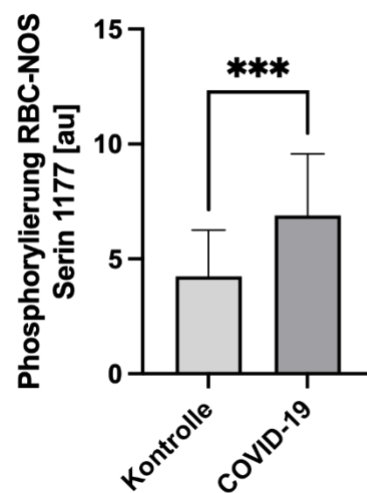


Abbildung 28: Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

Es wurde die Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS gemessen. (A) Es konnte eine signifikant vermehrte Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests [au] nach COVID-19 nachgewiesen werden (***) ($p < 0.001$).

In der geschlechterdifferenzierten Auswertung konnte ebenfalls sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Studienteilnehmenden nach COVID-19 eine erhöhte Phosphorylierung der RBC-NOS im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe festgestellt werden. Zudem zeigte die weibliche Kontrollgruppe weniger Phosphorylierungen des Serin 1177-Rests als die männliche Kontrollgruppe und somit eine niedrigere Aktivität der RBC-NOS (siehe Abb. 29).

(A)

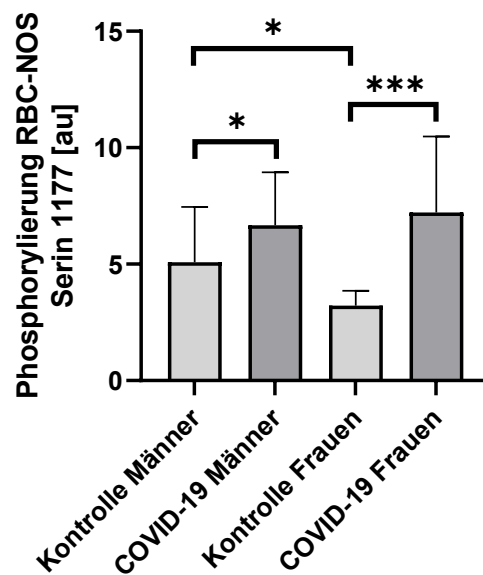


Abbildung 29: Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

Es wurde die Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS gemessen. (A) Es konnte sowohl bei der männlichen (* $p < 0.05$) als auch bei der weiblichen Gruppe (*** $p < 0.001$) eine vermehrte Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests [au] nach COVID-19 nachgewiesen werden. Zudem zeigte die gesunde männliche Kontrollgruppe eine erhöhte RBC-NOS-Aktivität im Vergleich zur weiblichen (* $p < 0.05$).

4.7. Nitrotyrosin

Die indirekte immunhistochemische Färbung zum Nachweis von Nitrotyrosin wurde bei n = 33 (23 m, 10 w) COVID-19-Probanden und -Probandinnen sowie n = 20 (10 m, 10 w) Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe durchgeführt. Es konnte keine Veränderung der Nitrotyrosinkonzentration in der COVID-19- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Abb. 30).

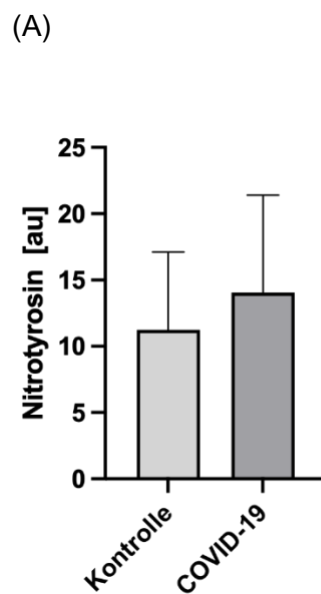


Abbildung 30: Nitrotyrosinkonzentration der Erythrozyten im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe

Die Nitrotyrosinkonzentration wurde mittels indirekter Immunhistochemie gemessen. (A) Es konnte keine signifikante Veränderung der Konzentration an Nitrotyrosin [au] in der COVID-19- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

In der geschlechterdifferenzierten Auswertung stellte sich die Farbintensität der männlichen Probanden der COVID-19-Gruppe und der Kontrollen ähnlich dar, d.h. die Nitrotyrosinkonzentrationen waren vergleichbar. Dagegen wies die weibliche COVID-19-Gruppe höhere Farbintensitätswerte als ihre Kontrollen auf (siehe Abb. 31), welches auf eine erhöhte Nitrotyrosinkonzentration bei den Frauen nach COVID-19 hinweist.

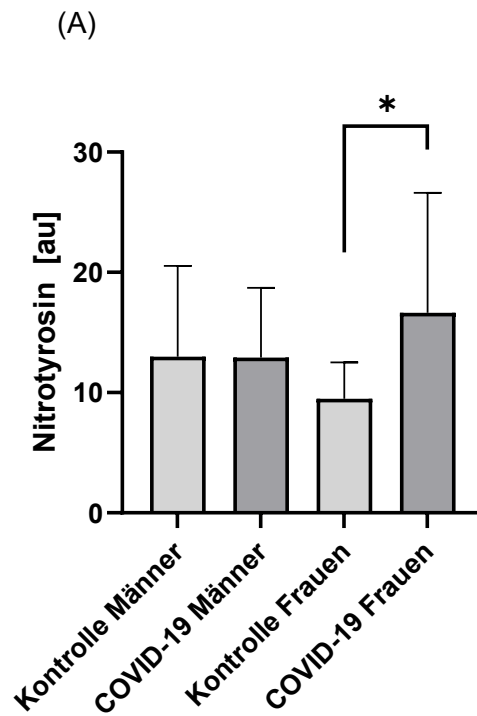


Abbildung 31: Nitrotyrosinkonzentration der Erythrozyten im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen

Die Nitrotyrosinkonzentration wurde mittels indirekter Immunhistochemie gemessen. (A) Die Konzentration an Nitrotyrosin [au] war bei den Frauen nach COVID-19 im Vergleich zu ihren gesunden Kontrollen signifikant erhöht (* $p < 0.05$).

4.8. Zusammenfassung Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnten sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen der Erythrozyten nach akutem Krankheitsstadium von COVID-19 nachgewiesen werden.

Es erfolgt die Zusammenfassung und Darstellung der Kernergebnisse in geschlechterdifferenzierter Bewertung (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Studienergebnisse in geschlechterdifferenzierter Betrachtung

Parameter	COVID-19 Männer	COVID-19 Frauen
Anzahl der Erythrozyten	-	-
Hämoglobin	↓	-
Erythrozytenverteilungsbreite	-	-
Hämatokrit	↓	-
MCV	↓	↓
MCH	↓	-
MCHC	-	-
RBC-Verformbarkeit	↓	↓
RBC-Verformbarkeit unter osmotischen Gradienten	↓	↓
RBC-Aggregation	-	-
Aggregations-Disaggregationsscherrate	↑	-
Morphologische Veränderungen	↑	↑
Phosphorylierung RBC-NOS Serin 1177	↑	↑
Nitrotyrosin	-	↑

*In der Tabelle werden die Ergebnisse der Studie übersichtlich und vereinfacht dargestellt. Die Einordnung erfolgt von „COVID-19 Männer“ und „COVID-19 Frauen“ im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.
(- = unverändert, ↓ = vermindert, ↑ = erhöht)*

5. Diskussion

Obwohl mittlerweile eine Vielzahl an Studien zu COVID-19 vorliegen, sind die Auswirkungen auf Erythrozyten bislang teils unzureichend untersucht. Dies gilt insbesondere für Erkrankte ohne wesentliche Komorbiditäten, die einen asymptomatischen oder milden Krankheitsverlauf zeigen. In der vorliegenden Studie ließen sich in diesem Kollektiv sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen der Erythrozyten nachweisen, die anhaltend nach akutem COVID-19-Krankheitsstadium bestehen blieben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Messungen sowohl im Einzelnen als auch im Zusammenhang diskutiert.

5.1. Blutparameter

In der Messung der Blutparameter zeigten die Männer der gesunden Kontrollgruppe eine höhere Anzahl von Erythrozyten, erhöhte Hämatokritwerte sowie erhöhte Hämoglobinkonzentrationen im Vergleich zu der weiblichen Kontrollgruppe. Dies stimmt mit der Literatur überein. Als Grund werden höhere Testosteronkonzentrationen bei den Männern, der Blutverlust durch die Periode bei den Frauen sowie genetische Ursachen vermutet.^{8,9,277} Somit kann diese Studie die bereits bekannten geschlechtsbedingten Unterschiede bestätigen.

Zudem zeigten sich einige signifikante Unterschiede nach COVID-19. In der vorliegenden Studie war der Hämoglobinwert bei den Männern nach Erkrankung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindert. Bei den Frauen ließ sich keine signifikante Veränderung beobachten. Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) war bei der männlichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. Bei der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC) konnte keine Zu- oder Abnahme nach COVID-19 detektiert werden.

In Zusammenhang mit COVID-19 wurde bislang eine Abnahme der Hb-Konzentration beobachtet. Insbesondere bei älteren Personen und Erkrankten mit Komorbiditäten, wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus, wurden niedrigere Hb-Konzentrationen festgestellt. Zudem wurde eine Verminderung des Hämoglobinwerts mit schwereren COVID-19-Krankheitsverläufen assoziiert.^{142,179,247,248,278}

Ebenfalls wurde eine Reduktion der Hämoglobinwerte bereits bei an COVID-19-Erkrankten mit mildem Krankheitsverlauf beschrieben. Allerdings wiesen diese ebenfalls Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, respiratorische Insuffizienz, Diabetes mellitus oder Koronare Herzkrankheit auf.²⁷⁹ Kaur et al. nennen die Anämie als häufigste hämatologische

Veränderung der untersuchten COVID-19-Probanden und -Probandinnen.²⁸⁰ Dies könnte zu einer reduzierten Sauerstoffversorgung führen, die möglicherweise die bei COVID-19 beobachteten respiratorischen Symptome sowie die Fatigue erklären könnte.

Die meisten Anämien sind auf eine Entzündung (Anämie bei chronischer Entzündung) zurückzuführen.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Über proinflammatorische Zytokine kommt es zu einer gesteigerten Synthese des Akute-Phase-Proteins Hecpidin und schließlich zu einem funktionellen Eisenmangel. Dadurch steht zu wenig Eisen für die Erythropoese zur Verfügung.^{249,252} Bei zu niedrigeren Hämoglobinkonzentrationen, insbesondere bei Betroffenen mit Komorbiditäten, kann es dazu kommen, dass die peripheren Gewebe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden können. In der Studie von Bergamaschi et al. fiel auf, dass an COVID-19 erkrankte Frauen niedrigere Hämoglobinkonzentrationen und eine höhere Prävalenz von schweren Anämien als Männer aufwiesen.²⁴⁶ In den vorliegenden Studienergebnissen zeigten die Studienteilnehmenden ausschließlich asymptotische oder milde Krankheitsverläufe, sodass auf keinen Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen geschlossen werden kann. Jedoch ist auffällig, dass bei diesen asymptotischen und milden Krankheitsverläufen ausschließlich die Männer eine Verminderung der Hb-Konzentration zeigten.

In der Literatur wird eine Interaktion der Spike-Proteine des SARS-CoV-2 mit Rezeptoren des Hämoglobinmoleküls der Erythrozyten diskutiert, die zu einer Dysfunktion des Hämoglobins führen könnte.^{142,176,281,282} Cavezzy et al. vermuten, dass das SARS-CoV-2 an Porphyrin bindet und das Hämoglobin über die Beta-Kette angreift. Daraus resultierend käme es zur Hämolyse und/oder einer Komplexbildung mit dem freigesetztem Häm, sodass ein verminderter O₂- und CO₂-Transport die Folge sind.¹⁴² Eine weitere Hypothese ist, dass möglicherweise das Bande-3-Protein oder Basigin (CD147, engl. Cluster of differentiation 147) der Erythrozyten als Bindungsstelle für das SARS-CoV-2 fungiert und zu Veränderungen führen könnte. Dies konnte bislang jedoch noch nicht bewiesen werden, hätte aber wahrscheinlich große Auswirkungen in Bezug auf hämolytische Folgen.^{176,281,282}

Der genaue Pathomechanismus hinter den Veränderungen und der Einfluss von COVID-19 auf das Hämoglobin und insbesondere auf die Sauerstoffbindung sind ebenso weiterhin unklar. Die meisten Studien weisen bei schwer Erkrankten eine Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach.²⁸³⁻²⁸⁵ Dies begünstigt eine verbesserte Sauerstoffaufnahme in der Lunge und lässt sich möglicherweise als kompensatorische Antwort auf die durch SARS-CoV-2 bedingte Lungenschädigung oder eine verminderte Oxygenierung infolge einer Anämie deuten. Allerdings geht diese Anpassung mit einer erschwerten Sauerstoffabgabe in der Peripherie einher.²⁸⁴ Böning et al. führen für die berichtete Linksverschiebung möglicherweise auf eine Reduktion der 2,3-BPG-Konzentration und/oder auf Veränderungen der Konzentration anderer Moleküle zurück, welche in den Erythrozyten die Sauerstoffdissoziationskurve modulieren. Zudem vermuten sie, dass eine

entsprechende Atmungsreaktion mit wirksamer Hyperventilation bei vielen COVID-19-Erkrankten gegebenenfalls nicht möglich ist. Durch die Hyperventilation kommt es physiologisch zu einer Senkung des alveolären $p\text{CO}_2$ und einem pH-Anstieg in den Erythrozyten, welches die 2,3-BPG Synthese stimuliert. Dieser Mechanismus könnte durch COVID-19 gestört sein, sodass niedrigere 2,3-BPG-Spiegel die Folge sind. Somit könnte es trotz vorliegender Anämie zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve kommen.¹⁷⁶ Eine weitere Vermutung, die von Böning et al. genannt wird, ist die Störung der Erythropoese durch SARS-CoV-2. Neben einer generellen Modulation der RBC-Funktion mit veränderter Sauerstoffbindung könnte eine Unterdrückung der Erythropoese zu erhöhten Anteilen alter Erythrozyten führen, wodurch wiederum die Linksverschiebung bewirkt werden könnte.¹⁷⁶

Dahingegen wird ebenfalls vermutet, dass eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve durch COVID-19 hervorgerufen werden kann. Dadurch wird zwar in der Lunge die Sauerstoffbindung an Hämoglobin erschwert, der Sauerstoff wird jedoch leichter im peripheren Gewebe abgegeben. Durch eine Hypoxie und eine Anämie, wie sie häufig bei COVID-19 auftreten, erfolgt eine Senkung der Sauerstoffaffinität über höhere 2,3-Bisphosphoglyceratpiegel (2,3-BPG).^{175,176,286} Auch führt eine Erhöhung der Temperatur, wie bei möglichem Fieber im COVID-19-Krankheitsverlauf, zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve.¹⁷⁶ Böning et al. werteten Studien zu dieser Thematik aus, konnten aber keine Ursache finden. Die meisten Studien konnten eine Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve bei schwer an COVID-19 erkrankten Personen feststellen, es kam jedoch teils zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dabei ist zu betonen, dass die Studien an unterschiedlichen Probandenkollektiven und mit unterschiedlichen Messmethoden durchgeführt worden und somit nicht standardisiert vergleichbar sind.¹⁷⁶

In der Arbeit von Taj et al. zeigte sich, teilweise im Widerspruch zu anderen Studien, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Hämoglobin-, Hämatokrit- und MCV-Werten und der Schwere des Krankheitsverlaufs.²⁸⁷ Dies können die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, da Veränderungen der RBC-Parameter festgestellt werden konnten, die Studienteilnehmenden allerdings ausschließlich asymptotische bzw. überwiegend milde COVID-19-Krankheitsverläufe zeigten.

Die unveränderte MCHC lässt sich vermutlich durch folgende Überlegung erklären. Da sich in der vorliegenden Studie eine Verminderung des Hämoglobins (Zähler) sowie des Hämatokrits (Nenner) bei der männlichen COVID-19-Gruppe zeigte, bleibt folglich die MCHC konstant. Bei den Frauen zeigte sich keine Veränderung des Hämoglobin- und Hämatokritwerts nach COVID-19, aber auch die MCHC blieb unverändert.

Sowohl bei der männlichen als auch weiblichen COVID-19-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe keine Veränderung der RBC-Anzahl.

Dies deckt sich mit derzeitigen Forschungsergebnissen. Es werden Veränderungen der Erythrozyten beschrieben, die RBC-Anzahl bleibt dabei konstant.²⁴⁵ Ein Abfall der RBC-Anzahl wurde bei schweren bzw. letalen Krankheitsverläufen beobachtet.^{179,288} Angesichts der Tatsache, dass die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Probanden und Probandinnen durchweg asymptomatische oder milde COVID-19-Krankheitsverläufe zeigten, erscheint die unveränderte Erythrozytenanzahl als ein erwartbares Resultat.

Der Hämatokrit zeigte sich bei der COVID-19-Gruppe der Männer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindert. In der geschlechterdifferenzierten Auswertung ließ sich bei den Frauen keine signifikante Veränderung beobachten.

Die verminderten Werte des Hämatokrits bei COVID-19-Erkrankten stimmen mit bisher veröffentlichten Daten überein.^{179,245} Klassisch wird der Hämatokrit durch Zentrifugation von Vollblut ermittelt. Berechnet werden kann dieser Wert zudem durch die Multiplikation der RBC-Anzahl mit dem MCV. Da die RBC-Anzahl der COVID-19- und Kontrollgruppen in der vorliegenden Studie vergleichbar ist, ließe sich der verminderte Hämatokrit durch eine Senkung des mittleren korpuskulären Volumens erklären.²⁷⁶ Zusammenfassend bedeutet das, dass die Anzahl der Erythrozyten konstant bleibt, diese allerdings vermutlich kleiner sind und somit trotz der gleichen RBC-Anzahl weniger Anteile im Blut einnehmen.

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) war sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zur jeweiligen gleichgeschlechtlichen, gesunden Kontrollgruppe vermindert. Der Wert zeigt an, dass die Erythrozyten auch nach Akutstadium von COVID-19 durchschnittlich ein geringeres Volumen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufweisen. Dies stützt die im vorherigen Abschnitt aufgestellte Hypothese, dass der verringerte Hämatokrit auf eine Abnahme der Erythrozytengröße zurückzuführen ist. Die Verminderung des MCV durch COVID-19 steht im Einklang mit der bisherigen Literatur.^{245,289} Es ist ein Hinweis auf eine mikrozytäre Anämie. Ursächlich könnte ebenfalls, wie bereits diskutiert, eine Anämie der chronischen Entzündung sein, welche sich sowohl normozytär als auch mikrozytär äußern kann.²⁵⁰ Eine weitere Ursache könnten Veränderungen der RBC-Membran bzw. von Struktur- und Transportproteinen der Erythrozyten sein, welche durch das SARS-CoV-2 beeinflusst werden können.⁹⁰ Die strukturellen Schäden könnten durch eine Erhöhung an oxidativem Stress hervorgerufen werden. Aufgrund dessen wurde die Konzentration an Nitrotyrosin gemessen, welche ein Hinweis auf erhöhten nitrosativen Stress ist.¹⁹¹ Diese zeigten in der weiblichen COVID-19-Gruppe erhöhte Werte. Auch das Vorliegen von morphologischen Veränderungen wäre eine mögliche Ursache.⁵ Ein weiterer möglicher

Mechanismus für die Minderung des MCV bei COVID-19 könnte die Störung der Erythropoese sein. Durch Auslösen einer Stress-Erythropoese könnte es zur vermehrten Freisetzung von unreifen, tendenziell kleineren Erythrozyten in den peripheren Blutkreislauf kommen.⁸⁹ Um dieser Theorie nachzugehen, wurde die Erythrozytenverteilungsbreite gemessen. Diese wäre folglich, wenn vermehrt Erythrozyten unterschiedlicher Größen im Blut zirkulieren würden, erhöht.

Die Erythrozytenverteilungsbreite blieb in dieser Studie jedoch konstant und es konnte in keiner der Gruppen eine signifikante Veränderung nach COVID-19 festgestellt werden. In der Literatur wurde bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen eine Erhöhung des Werts beschrieben und dieser wird als Prognosemarker für kritische Ereignisse und erhöhte Mortalität diskutiert.²⁹⁰⁻²⁹³ Jedoch wurde auch bereits berichtet, dass bei milden Krankheitsverläufen keine Änderung der RDW festgestellt werden konnte und diese im Normbereich liegt.²⁹¹ Eine Bestimmung der RDW als Prognose für kritische Ereignisse bzw. ein Ausschluss einer Erhöhung des Werts für milde Verläufe würden die Ergebnisse dieser Studie somit bestätigen.

Zudem wurde in der bisherigen Literatur ein schwerer COVID-19-Krankheitsverlauf und eine erhöhte Letalität bislang mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert.^{11,102,103}

In dieser Studie zeigten alle Studienteilnehmenden, sowohl Männer als auch Frauen, einen asymptomatischen oder milden Krankheitsverlauf. Folglich lässt sich beschriebener Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Studie nicht belegen oder widerlegen. Auffällig bleibt trotzdem, dass in dieser Studie insbesondere die Männer Veränderungen der RBC-Parameter zeigten. Bei den Frauen nach SARS-CoV-2 Infektion sank lediglich das MCV, wohingegen bei den Männern das Hämoglobin, der Hämatokrit sowie MCV und MCH vermindert waren.

Tejpal et al. führten als Hypothese für die Assoziation von schwereren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Letalität bei Frauen an, dass vermehrte Vorerkrankungen oder Verhaltensmuster die Ursachen für schwerere Krankheitsverläufe sein könnten.¹⁰² Fraglich bleibt, ob und inwiefern ein Geschlechtsunterschied bei asymptomatischen oder milden COVID-19-Krankheitsverläufen besteht und ob diese Hypothesen übertragbar sind.

In der vorliegenden Studie zeigten alle Probanden und Probandinnen einen guten körperlichen Gesundheitszustand und keine Vorerkrankungen, verhaltensbedingte Ursachen wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Die Veränderungen der RBC-Parameter nach akutem COVID-19-Krankheitsverlauf konnten insbesondere bei den Männern beobachtet werden. Jedoch führten diese zu keinem schwerem Krankheitsverlauf, bestanden aber bei asymptomatischem oder

mildem Krankheitsverlauf. Die Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, dass bei diesen Krankheitsverläufen die Erythrozyten der Männer stärker betroffen sind.

Es konnte bislang, Stand August 2025, nicht nachgewiesen werden, ob es geschlechtsbezogene Unterschiede im Hinblick auf biologische Mechanismen gibt. Veröffentlichte Studien zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse.⁴⁵ Nach aktuellem Forschungsstand regulieren Sexualhormone, wie Testosteron, Östradiol und Progesteron, allerdings die Expression von ACE2 und TMPRSS2 und könnten folglich Einfluss auf die SARS-CoV-2 Infektion haben.^{34,45-47} Zudem beeinflussen unter anderem die oben genannten Sexualhormone über verschiedene Signalwege die Immunantwort und könnten somit ebenfalls Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen.^{45,294,295}

5.2. Morphologische Veränderungen

In beiden COVID-19-Gruppen, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen, wurden morphologische Veränderungen der Erythrozyten nachgewiesen. In der männlichen sowie weiblichen COVID-19-Gruppe wurden signifikant vermehrt elongierte Erythrozyten nachgewiesen. Auch deutete sich eine Zunahme der Erythrozyten mit Membranausstülpungen bei Männern sowie Frauen an, welche in der geschlechterdifferenzierten Auswertung allerdings statistisch nicht signifikant war. Bei den männlichen COVID-19-Probanden wiesen über zwei Prozent der Erythrozyten morphologische Veränderungen und somit Membrandefekte auf. Dies entspricht, bei einer Gesamtzahl von ~ 25 Billionen zirkulierenden Erythrozyten im menschlichen Körper⁹⁰, ~ 500 Milliarden Erythrozyten mit pathologischen Membrandefekten.

In bereits veröffentlichten Studien wurden bereits morphologische Veränderungen der Erythrozyten bei COVID-19 beobachtet.^{5,237,239,296-298} Gérard et al. fanden bei hospitalisierten COVID-19-Patienten und -Patientinnen abnorm geformte Erythrozyten. Insbesondere Sphärozyten, kugelförmig veränderte Erythrozyten, wurden beschrieben. Zudem stellten sie das Vorliegen einer Anisozytose fest, d.h. die normalerweise ähnlich großen Erythrozyten waren abnorm oft vergrößert oder verkleinert. Dazu konnten bei 66 % der Erkrankten pilzförmige Erythrozyten gefunden werden.²⁹⁶ Auch Berzuini et al. wiesen abnorm geformte RBC-Formen in den Blutausstrichen der COVID-19-Erkrankten nach. Neben Autoagglutinationen der Erythrozyten, Anordnungen in Rouleaux sowie dem Nachweis von Schistozyten, mechanisch beschädigter Erythrozyten oder deren Trümmerstücke im Blutkreislauf, beschrieben sie vor allem ein vermehrtes Vorkommen von Stomatozyten und Knizozyten. Als Stomatozyten werden Erythrozyten mit einer zentralen länglichen Aufhellung

bezeichnet, während bei Knizozyten die zentrale Aufhellung balkenartig unterteilt wird.^{297,299} Dabei muss berücksichtigt werden, dass in genannten Studien die Blutaussstriche von verschiedenen schwer erkrankten Probanden und Probandinnen untersucht und diese zudem zu unterschiedlichen Zeitpunkten im COVID-19-Krankheitsverlauf abgenommen worden sind. Dies könnte eine Erklärung, für die in den verschiedenen Studien unterschiedlich festgestellten qualitativen und quantitativen Veränderungen der Erythrozyten darstellen. Zusammengefasst belegen alle Studien, dass das SARS-CoV-2 und resultierend COVID-19 Einfluss auf die Morphologie der Erythrozyten nimmt und diese allem Anschein nach verändern kann. Die Ergebnisse dieser Studie ergänzen den beschriebenen Zusammenhang. Auch bei Betroffenen mit einem asymptomatischen oder milden COVID-19-Krankheitsverlauf zeigen, wenn auch im geringeren Ausmaß, die Erythrozyten nach akutem Krankheitsstadium anhaltende morphologische Veränderungen. Davon scheinen Männer und Frauen gleichermaßen betroffen zu sein.

Darüber hinaus wurde in weiteren Veröffentlichungen über eine erhöhte Standardabweichung der Zellgröße und -verformung, insbesondere von kleineren und teils asymmetrisch geformten Erythrozyten, berichtet.⁵ Wichtig dabei zu nennen ist, dass formveränderte Erythrozyten, welche keine Scherstress-abhängigen morphologischen Veränderungen eingehen können, die Viskosität und den Blutfluss verändern können.^{300,301} Die physiologische bikonkave Form der Erythrozyten kann durch Störungen des strukturellen Zytoskeletts oder der Lipiddoppelschicht beeinträchtigt werden.³⁰² Diese, auch in der vorliegenden Studie festgestellten morphologischen Veränderungen können möglicherweise Erklärungsansätze für weitreichende daraus resultierende pathophysiologische Veränderungen der Erythrozyten bei und nach COVID-19 liefern. Dabei werden Schistozysten mit diffusen Endothelschäden und dem Entstehen von Fibrinthromben in Verbindung gebracht.^{239,303} Della Rocca et al. empfehlen, Schistozysten als einfachen und günstigen Biomarker zu nutzen, um COVID-19-Erkrankte mit hohem Risiko für mögliche systemische mikrovaskuläre Schäden zu identifizieren. Dies sollte unabhängig von respiratorischen Ereignissen geschehen.²³⁹ Zudem ist die Verformbarkeit der Erythrozyten maßgeblich von ihrer Morphologie und ihrem Volumen abhängig. Folglich ist anzunehmen, dass die beobachteten Veränderungen auch die rheologischen Eigenschaften des Blutes beeinflussen.^{301,304}

5.3. Rheologische Parameter

In der Studie wurde eine geringere Verformbarkeit der Erythrozyten der männlichen im Gegensatz zur weiblichen Kontrollgruppe festgestellt. Auch in der Messung unter verschiedenen osmotischen Gradienten zeigte die weibliche Kontrollgruppe sowohl in der Omin- als auch Ohyper-Messung höhere Werte als die männliche Kontrollgruppe. Dies stimmt mit bestehender Literatur überein. Als mögliche Erklärung wird angeführt, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern durch die monatliche Regelblutung vermehrt jüngere Erythrozyten im Blutkreislauf zirkulieren, welche eine höhere Verformbarkeit aufweisen als ältere Zellen.^{8,9,305} Des Weiteren konnte eine signifikant verminderte RBC-Verformbarkeit nach COVID-19 nachgewiesen werden. Sowohl die männliche als auch weibliche COVID-19-Gruppe zeigten höhere Werte des Quotienten aus SS $\frac{1}{2}$ und Elmax nach Erkrankung, welches auf eine niedrigere Verformbarkeit der Erythrozyten hinweist.

Dazu ergänzend wurde die RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten untersucht und es konnten ebenfalls Veränderungen der Erythrozyten nach COVID-19 festgestellt werden. Bei den Männern und Frauen nach COVID-19 war Omin im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant vermindert. Dieser Wert gibt die Osmolarität bei dem minimalen Elongationsindex (Elmin) an. Eine Senkung des Werts Omin weist darauf hin, dass Zellrupturen bereits bei höheren Osmolaritäten auftreten.²⁷⁰ Eine Verminderung von Elmax wurde bei den männlichen Probanden nach COVID-19 im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Erythrozyten waren also bei Isotonizität gegenüber Gesunden weniger flexibel. Darüber hinaus war der Wert Ohyper sowohl bei der männlichen als auch weiblichen COVID-19-Probandengruppe im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe vermindert. Auch die Verminderung von Ohyper deutet auf eine geringere Toleranz der Erythrozyten gegenüber Osmolaritätsschwankungen hin.²⁷⁰ In der Zusammenschau der drei veränderten Parameter weist dies ebenfalls auf eine Abnahme der Verformbarkeit hin. Die Erythrozyten zeigen zudem eine geringere Stabilität, sodass sie empfindlicher auf osmotische Belastungen reagieren.²⁷⁰ Nemeth et al. führen an, dass die RBC-Änderungen unter osmotischen Gradienten gut die Variabilität der RBC-Verformbarkeit repräsentieren würden, welche unter anderem auf die Membranstabilität zurück geht. Vor allem Veränderungen des Zellvolumens infolge von Osmolaritätsänderungen und -verschiebungen haben großen Einfluss auf die RBC-Verformbarkeit. Diese ist bei geschrumpften oder angeschwollenen Erythrozyten vermindert.²⁷⁰

Die Blutprobenentnahmen der vorliegenden Studie erfolgten erst nach akutem Krankheitsstadium. Folglich weist dies darauf hin, dass die verminderte RBC-Verformbarkeit eine gewisse Zeit nach akutem Krankheitsstadium bestehen bleibt. Akzentuierend dabei ist

nochmals zu nennen, dass alle COVID-19-Probanden und -Probandinnen ausschließlich asymptomatische oder milde Krankheitsverläufe durchliefen.

Ein Zusammenhang zwischen COVID-19 und einer reduzierten Verformbarkeit der Erythrozyten ist in der Literatur dokumentiert.^{5,6,301,306}

Die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten nach COVID-19 kann verschiedene Folgen haben. Für die Mikrozirkulation und den Gastransport ist eine hohe Verformbarkeit der Erythrozyten essenziell. Diese kann durch pathomorphologische Veränderungen gestört werden.¹²¹ Die Formvariabilität wird durch den dynamischen Umbau des Spektrin-Netzwerks des Zytoskeletts erreicht.¹²⁶ Das Spektrin-Netzwerk ist durch verschiedene Proteine mit der Doppellipidschicht verbunden, welche auch als vertikale Wechselwirkungen bezeichnet werden. Bindungen, die am zweidimensionalen Spektrin-Netzwerk beteiligt sind, werden als horizontale Wechselwirkungen bezeichnet. Falls diese Wechselwirkungen gestört sind, kommt es zur Veränderung der Dichte des Spektrin-Netzwerks.^{121,307} Für die Verformbarkeit der Erythrozyten sind dabei vor allem drei Faktoren entscheidend: Der Scherstress auf die RBC-Membran, die Art der Bindung der vertikalen Interaktionen und der Umbau des Zytoskeletts, der durch verschiedene Reaktionen und Vorgänge erleichtert wird.^{121,126} Aus oben genannten RBC-Veränderungen durch COVID-19 resultieren zellmorphologische Veränderungen sowie Störungen der Membranfluktuation und der Verformbarkeit der Erythrozyten.

Thomas et al. zeigten, dass Erythrozyten von an COVID-19 erkrankten Personen eine Veränderung am Proteom und in der Lipidzusammensetzung aufweisen. Zudem vermuten sie, dass durch die nachgewiesene verstärkte Oxidation der N-Domäne des Bande-3-Proteins die glykolytischen Enzyme enthemmt werden und daraus eine verstärkt ablaufende Glykolyse mit erhöhten Konzentrationen an glykolytischen Metaboliten resultiert.⁹⁰ Als allosterische Modulatoren erleichtern diese die O₂-Abgabe und können möglicherweise einer COVID-19 induzierten Hypoxie entgegenwirken.^{175,176} Jedoch könnte andererseits durch die verstärkt ablaufende Glykolyse verhindert werden, dass die Erythrozyten ausreichend NADPH für den Oxidationsschutz aus dem Pentosephosphatweg gewinnen.⁹⁰ Des Weiteren wiesen Thomas et al. verminderte Konzentrationen an bestimmten Lipiden, unter anderem von Acylcarnitin und freien Fettsäuren, bei COVID-19 nach. Die Kombination aus verstärkter Oxidation von Strukturproteinen und der veränderten Lipidzusammensetzung kann die Integrität und die Homöostase der RBC-Membran beeinträchtigen und somit vermutlich zu einer reduzierten Verformbarkeit der Erythrozyten beitragen. Bei den beschriebenen Beobachtungen wurden keine geschlechterdifferenzierten Unterschiede festgestellt.⁹⁰ Des Weiteren zeigen Erythrozyten auf starke Temperaturerhöhungen in vitro und in vivo eine verstärkte Blasenbildung und einen veränderten Acylcarnitin-Stoffwechsel bzw. durch oxidativen Stress ausgelösten Lipidumbau.³⁰⁸ Dies wird unter anderem als Hypothese für RBC-Veränderungen bei COVID-19 genannt, da viele Betroffene anhaltendes hohes Fieber haben.⁹⁰ Die Ergebnisse

dieser Studie deuten allerdings darauf hin, dass dies nicht zutrifft bzw. es noch zu anderen pathophysiologische Veränderungen kommt. Die Probanden und Probandinnen zeigten keinen schweren Verlauf mit Fieber, es konnten jedoch trotzdem Veränderungen an den Erythrozyten beobachtet werden.

Zudem wurde beobachtet, dass die reduzierte Verformbarkeit der Erythrozyten sich nach vier Monaten wieder normalisiert und annähernd gleiche physiologische Werte aufweist.³⁰⁹

Bezüglich der RBC-Aggregation konnte kein signifikanter Unterschied im Aggregationsindex zwischen der COVID-19-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Bei den Männern nach COVID-19 wurde allerdings eine Erhöhung der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungsintensität beobachtet. Diese besagt, dass die notwendige minimale Scherkraft zur Verhinderung einer Erythrozytenaggregation erhöht ist, welches wiederum auf eine vermehrte RBC-Aggregation hinweist.²⁶⁸ Auch bei den Frauen nach COVID-19 deutete sich in der geschlechterdifferenzierten Auswertung eine Erhöhung dieses Werts und somit eine vermehrte Aggregation der Erythrozyten an, diese war jedoch statistisch nicht signifikant.

Basierend auf bisherigen Studienergebnissen wäre ebenfalls eine Zunahme des Aggregationsindex nach COVID-19 zu vermuten gewesen.^{4,6,306,309} Dass dies in den vorliegenden Untersuchungen nicht zutraf, könnte verschiedene Ursachen haben. Eine mögliche Hypothese ist, dass die Studienteilnehmenden ausschließlich asymptomatische oder milde Krankheitsverläufe zeigten und vermutlich die Aggregation der Erythrozyten insbesondere bei schwereren Krankheitsverläufen betroffen ist. Zudem wiesen die Betroffenen, bei welchen eine erhöhte RBC-Aggregation bei Stase und niedrigeren Scherraten bei COVID-19 nachgewiesen worden ist, verschiedene Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus, auf.⁶ Darüber hinaus erfolgte die Probenentnahme dieser Arbeit im Durchschnitt 60,7 Tage nach einem positiven Testergebnis, sodass ein möglich erhöhter Aggregationsindex sich wieder normalisiert haben könnte. Bizjak et al. berichteten über einen signifikant erhöhten Aggregationsindex ausschließlich zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation, d.h. im Akutstadium und zudem bei schwerem Krankheitsverlauf. Bereits zwei Tage später zeigte sich der Aggregationsindex wieder normalisiert.¹⁷⁹

Die nachgewiesene Erhöhung der Aggregations-Disaggregationsscherrate bei den Männern nach COVID-19 weist jedoch darauf hin, dass bestimmte RBC-Veränderungen offenbar über mehrere Wochen bestehen bleiben. In bereits genannter Studie von Bizjak et al. blieb die Aggregations-Disaggregationsscherrate bei minimaler Veränderung der Laserrückstreuungsintensität ebenfalls für bis zu zehn Tage nach Intensivstationsaufnahme signifikant erhöht, normalisierte sich dann aber bis zur Kontrolle nach 30 Tagen. Eine

geschlechtsspezifische Differenzierung erfolgte in der Studie jedoch nicht, sodass zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit leider keine Aussage getroffen werden kann.¹⁷⁹ Dahingehend konnten ebenfalls Hinweise auf eine persistierende Erhöhung der RBC-Aggregation vier Monate nach SARS-CoV-2 Infektion beobachtet werden. Sowohl die männlichen als auch weiblichen Studienteilnehmenden zeigten erhöhte Werte der Aggregations-Disaggregationsscherrate, wobei der akute Krankheitsverlauf asymptomatisch oder mild verlief.³⁰⁹

Eine mögliche Ursache für die erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten könnten die nachgewiesenen morphologischen Veränderungen darstellen. Die vermehrten Membranausstülpungen und die elongierten Formveränderungen der Erythrozyten vergrößern die Kontaktfläche, sodass die Bindung zwischen den Zellen verstärkt wird.^{276,301}

Es gibt zudem Hinweise, dass quantitative und qualitative RBC-Veränderungen, wie abnormale morphologische Formen, Größe und viskoelastische Veränderungen, eine Rolle in der Thrombusbildung und Stabilisierung dieser einnehmen. Sowohl arterielle als auch venöse Thromben sind mit quantitativen und qualitativen RBC-Veränderungen in Verbindung gebracht worden.³¹⁰⁻³¹² Arterielle Thrombosen entstehen in Gefäßen mit hohen Schergeschwindigkeiten, welche die schnelle Bildung von plättchenreichen Thromben begünstigen. Erythrozyten fördern die Margination, die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten.³¹² Des Weiteren erhöhen die Erythrozyten die Blutviskosität.³¹³ Venöse Thrombosen entstehen bei geringem Fluss oder Stase und sind reich an Erythrozyten und Fibrin. Bei diesen fördern die Erythrozyten neben der Viskositätserhöhung ebenfalls die Größe und Stabilität der Thromben. Sie können zudem auch selbst direkt oder indirekt an der Gefäßwand anhaften.³¹⁰ Thrombosen haben bei diesen Erkrankungen jedoch wahrscheinlich einen multifaktoriellen Ursprung, d.h. auch andere Funktionsstörungen der übrigen Blutzellen oder des Gefäßsystems sind ursächlich.³¹⁰

In der aktuellen Literatur wird bereits ein Zusammenhang zwischen COVID-19 und pathologischen Veränderungen in der Koagulation sowie ein erhöhtes Thromboserisiko beschrieben.³¹⁴⁻³¹⁶ Bei schwer an COVID-19 erkrankten Personen wurden generalisierte thrombotische mikrovaskuläre Schädigungen beobachtet. Diese betrafen unter anderem die Lunge, welche sich histologisch als diffuse alveoläre Schädigungen darstellen ließen.^{317,318} Die erkrankten Probanden und Probandinnen wiesen eine Endothelschädigung und ein erhöhtes Vorliegen alveolärer Mikrothromben auf.^{319,320} Chen et al. beschreiben vor allem die Schädigung des Alveolarepithels und der Gefäßendothelien. Mikrothromben beeinträchtigen die Mikrozirkulation und können dadurch schwerwiegende Komplikationen bis hin zu letalen Verläufen verursachen.³²¹

Della Rocca et al. stellten bei ca. 70 % der untersuchten COVID-19-Erkrankten eine Schistozytenrate von ≥ 1 % fest. Eine Schädigung des Endothels führt meist zur Förderung

von Thrombenbildung und mikrovaskulärer Dysfunktion. Die Fibrinstränge in den Mikrothromben führen demolierende Scherkräfte auf die Erythrozyten aus. Aufgrund der wahrscheinlichen Endothelschädigung und Hyperkoagulabilität durch COVID-19 könnten die vielfältigen klinischen Symptome, wie Myokardinfarkte, Nierenversagen, Purpura und neurologische Symptome, erklärt werden.²³⁹

Darüber hinaus setzen hämolysierende und beschädigte Erythrozyten Hämoglobin und ADP frei. Beides fördert die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten.³²²⁻³²⁴ Kommt es durch COVID-19 zur Beschädigung der Erythrozyten, kann dies möglicherweise über diesen Pathomechanismus ebenfalls zu einer erhöhten Thrombosegefahr führen.

Dagegen hemmt Stickstoffmonoxid nachweislich die Thrombozytenaggregation. Zudem wird die Disaggregation aggregierter Thrombozyten induziert sowie die Thrombozytenadhäsion gehemmt.^{325,326}

5.4. Aktivität RBC-NOS

Eine der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) ähnliche aktive RBC-NOS ist in den Erythrozyten nachgewiesen worden.^{197,202,203} Eine Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS weist auf eine erhöhte Enzymaktivierung hin und lässt somit auf eine erhöhte NO-Produktion schließen.^{197,219} Eine Reduktion der RBC-NOS-Aktivität wird durch eine Phosphorylierung des Serin 116- und des Threonin 495-Rests bewirkt.^{206,207}

In dieser Arbeit zeigten sowohl die männlichen als auch weiblichen Studienteilnehmenden nach COVID-19 eine vermehrte Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests. Auch hier ist zu betonen, dass die Steigerung der RBC-NOS Aktivierung mit folglich vermehrter NO-Produktion bei COVID-19-Erkrankten mit keiner oder milder Symptomatik nach akutem Krankheitsstadium nachgewiesen werden konnte.

In bisheriger Literatur gibt es wenige Studien, die sich mit dem Zusammenhang von COVID-19 und der RBC-NOS auseinandergesetzt haben. Im Akutstadium und bei schwerem COVID-19-Krankheitsverlauf wurde keine Veränderung der Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS nachgewiesen.¹⁷⁹ Jedoch wurden erhöhte intrazelluläre NO-Konzentrationen in den Erythrozyten bei schwer an COVID-19 erkrankten Personen beobachtet.³²⁷

Die RBC-NOS-Aktivierung trägt neben der eNOS der Endothelzellen wahrscheinlich zur lokalen NO-Konzentration bei.¹⁹⁷ NO wird in der Reaktion, katalysiert von den NO-Synthasen, von L-Arginin zu L-Citrullin gebildet.³²⁸ Eine Aktivitätsveränderung der RBC-NOS hat Einfluss auf die Verformbarkeit der Erythrozyten, indem NO zu einer S-Nitrosylierung von Proteinen des Zytoskeletts, wahrscheinlich von α - und β -Spektrin, führt. Folglich kommt es zur

Verbesserung der RBC-Verformbarkeit, eine Hemmung des Enzyms hat gegenteilige Auswirkungen.^{205,219,329} Durch die Veränderung der RBC-Verformbarkeit kann NO, neben der Änderung des Gefäßtonus, insbesondere in der Mikrozirkulation Einfluss auf die Geschwindigkeit des Blutflusses nehmen.³³⁰

Es wurde in dieser Studie eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten in der männlichen sowie weiblichen COVID-19-Gruppe festgestellt. Die gegensätzlich erhöhte RBC-NOS Aktivierung lässt auf eine kompensatorische Reaktion schließen. Jedoch kann die physiologische RBC-Verformbarkeit nicht aufrechterhalten werden. Die beobachteten morphologischen Veränderungen der Erythrozyten nach COVID-19 haben ihre Ursache vermutlich in Schäden am Zytoskelett oder an der Membran. Möglicherweise kann die erhöhte NO-Produktion durch die RBC-NOS die verminderte RBC-Verformbarkeit aufgrund struktureller Schäden nicht ausgleichen.^{276,331,332}

5.5. Nitrosativer Stress

Nitrotyrosin ist ein Marker für nitrosativen Stress und zellulären Schäden.^{185,191} Es wurden erhöhte Konzentrationen von Nitrotyrosin in der weiblichen COVID-19-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gemessen. Bei der männlichen COVID-19-Gruppe konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

Die gemessene erhöhte Konzentration an Nitrotyrosin durch COVID-19 steht im Einklang mit aktueller Literatur.¹⁷⁹ Insbesondere eine generelle Erhöhung und die vermutlich zentrale Rolle oxidativen Stresses in COVID-19 wurde bereits belegt.^{138,196,333}

In der Reaktion zwischen NO und Superoxid entsteht Peroxynitrit, welches eine reaktive Verbindung darstellt. Dieses kann mit Tyrosin-Resten reagieren, sodass Nitrotyrosin entsteht.^{276,334} Generell wird bei respiratorischen Virusinfektionen eine Störung der Redox-Homöostase mit vermehrtem oxidativem Stress vermutet.¹⁹⁰ Dabei werden erhöhte Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) oder Stickstoffspezies (RNS) beschrieben. Wenn die Produktion und das Abfangen durch Antioxidantien dieser Moleküle mit hoher chemischer Reaktionsbereitschaft aus dem Gleichgewicht gerät, kann es zu oxidativem bzw. nitrosativen Stress sowie zu Aktivierungen von Immunreaktionen und Entzündungen kommen.³³⁵ Vor allem über den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4), einem Pattern-Recognition-Rezeptor, werden vermutlich durch das SARS-CoV-2 Signalwege ausgelöst, die die Entzündungsreaktion weiter verstärken und schließlich zu Lungenschäden führen können.³³⁶ Als entscheidender Signalweg für akute Lungenschädigungen wurde der "TLR-4-Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN-beta-TNF receptor-

associated factor 6-Signalweg“ (engl., TLR4-TRIF-TRAF6) identifiziert.^{196,337} Es kommt zum verstärkten Ablauf des Signalwegs mit vermehrter Produktion von Zytokinen, einer Hyperinflammation und schließlich zu akuten Lungenschäden.³³⁷ Zudem führt die Herabregulierung von ACE2, welches physiologisch antiinflammatorisch wirkt, bei COVID-19 zum gegenteiligen Effekt mit Verstärkung der Entzündungsreaktion.⁷⁶

Ein weiterer möglicher Grund für die erhöhten Konzentration an Nitrotyrosin bei den Frauen nach COVID-19 könnte die in dieser Studie nachgewiesene vermehrte Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS sein, die vermutlich zu erhöhten NO-Konzentrationen führen kann.¹⁹⁷ Dahingegen wiesen die Männer dieser Studie ebenfalls eine vermehrte RBC-NOS Aktivierung auf, es wurde jedoch keine Veränderung der Konzentration von Nitrotyrosin nach COVID-19 detektiert werden. Ist grundsätzlich das Reaktionsedukt NO in übermäßiger Konzentration vorhanden, kommt es zur Bildung von Peroxynitrit und somit zu Nitrotyrosin. Dieses kann durch nitrosativen Stress Schäden an Zellstrukturen verursachen, falls die Kapazitäten der körpereigenen Schutzmechanismen nicht ausreichen. Erythrozyten sind dabei sehr anfällig für Schäden durch reaktive Spezies.^{134,334} Infolgedessen kommt es sowohl zu strukturellen als auch funktionellen Veränderungen der Erythrozyten. Peroxynitrit führt nachgewiesen zur Umstrukturierung der Membranstruktur und einem Ungleichgewicht zwischen Wasser und Ionen.³³⁸ Eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten ist als Folge oxidativen Stresses bekannt und wird unter anderem auf die veränderte Membranstruktur zurückgeführt.³³⁹⁻³⁴² So könnten die bei den weiblichen Probanden gemessene erhöhte Konzentration von Nitrotyrosin folglich ebenfalls erneut auf eine verminderte RBC-Verformbarkeit schließen.

Es bleibt unklar, weshalb die erhöhten Nitrotyrosinkonzentrationen in der geschlechterdifferenzierten Auswertung ausschließlich in der weiblichen COVID-19-Gruppe nachgewiesen wurden, während bei den männlichen Probanden keine Veränderung beobachtet werden konnte. Dahingegen wird unter physiologischen Bedingungen in der Literatur beschrieben, dass Männer einen höheren Grad an oxidativen Stress als Frauen aufweisen.^{343,344} Frauen seien zudem widerstandsfähiger gegenüber oxidativem Stress. Als mögliche Gründe werden antioxidative Eigenschaften von Östrogen und geschlechtsspezifische Unterschiede in der NADPH-Oxidase-Aktivität genannt.^{343,344} Es wird zudem vermutet, dass die Sexualhormone ebenso die Immunantwort über verschiedene Signalwege modulieren können. Es gibt aktuell jedoch keine einheitlichen Forschungsergebnisse und Studien zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse.⁴⁵ Eine Überprüfung in zukünftigen Studien erscheint daher sinnvoll, insbesondere da in der vorliegenden Studie bei Frauen mit asymptomatischem oder mildem COVID-19-Verlauf eine Zunahme des nitrosativen Stresses beobachtet worden ist.

Grundsätzlich könnte die Erhöhung des oxidativen sowie nitrosativen Stresses bei COVID-19 eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie einnehmen und möglicherweise vielfältige, zuvor diskutierte Folgen, haben. In weiteren Studien sollte diese Hypothese überprüft werden, um die Rolle des oxidativen und nitrosativen Stresses bei COVID-19 weiter verstehen und mögliche Auswirkungen bzw. Therapiemöglichkeiten daraus ableiten zu können.

5.6. Limitationen und Zusammenfassung

Die vorliegende Studie konnte vor allem im Kollektiv von jungen, fitten COVID-19-Erkrankten mit überwiegend mildem Krankheitsverlauf neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Erythrozyten liefern. Dennoch wurden durchaus einige Limitationen deutlich. Für die komplexe und vielfältige Erkrankung COVID-19 war die Zahl der Studienteilnehmenden relativ gering.

Des Weiteren war insbesondere der Anteil der Frauen sowohl in der COVID-19- als auch in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Männern niedriger. Dies hätte gegebenenfalls Einfluss auf die geschlechtergetrennte Analyse haben können.

Darüber hinaus lagen keine Informationen zur jeweiligen Variante des SARS-CoV-2 und der Symptomatik des Krankheitsverlaufes vor. Zudem hätte eine detailliertere Erhebung des Schweregrads der Symptomatik erfolgen können. Diese Angaben der Probanden und Probandinnen hätten eventuell weitere Erkenntnisse liefern und in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden können.

Trotz zahlreicher seit Ausbruch der Pandemie veröffentlichter Arbeiten zur Untersuchung von Eigenschaften und Auswirkungen von COVID-19 im Zusammenhang mit den Erythrozyten bleiben, Stand August 2025, einige Aspekte weiterhin unklar. Zukünftige Untersuchungen sind daher notwendig, um die komplexen Zusammenhänge zwischen COVID-19 und erythrozytären Veränderungen vollständig aufzuklären.

Zusammenfassend kann die vorliegende Arbeit jedoch wichtige Erkenntnisse zu morphologischen und funktionellen Veränderungen von Erythrozyten nach einem asymptomatischen oder mildem COVID-19-Krankheitsverlauf liefern. In der Studie zeigten die Männer nach COVID-19 eine Abnahme des Hämoglobin- sowie Hämatokritwerts, des mittleren korpuskularen Volumens (MCV) und des mittleren korpuskularen Hämoglobins (MCH). Bei den Frauen sank nach COVID-19 lediglich das MCV. Die Anzahl der Erythrozyten, die Erythrozytenverteilungsbreite und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) blieben nach COVID-19 unverändert. Eine verminderte Sauerstoffversorgung könnte Folge

der genannten Veränderungen sein. Auffällig ist, dass in dieser Studie bei asymptomatischen oder milden COVID-19 Krankheitsverläufen insbesondere die Männer Veränderungen der RBC-Parameter zeigten. Die Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, dass bei diesen Krankheitsverläufen die Erythrozyten der Männer stärker betroffen sind. Unklar bleibt, Stand August 2025, ob es geschlechtsbezogene Unterschiede im Hinblick auf biologische Mechanismen gibt. Morphologisch konnten bei beiden Geschlechtern nach COVID-19 Veränderungen der Erythrozyten festgestellt werden. Es zeigten sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen vermehrt elongierte Zellformen. Es deutete sich zudem eine Zunahme an Membranausstülpungen der Erythrozyten an, welche jedoch in der geschlechterdifferenzierten Auswertung ohne statistische Signifikanz war. Die morphologischen Veränderungen können wahrscheinlich die Blutrheologie beeinträchtigen. Zudem zeigte sich die Verformbarkeit der Erythrozyten sowohl unter Standardbedingungen als auch unter einem osmotischen Gradienten bei den Männern sowie bei den Frauen nach COVID-19 reduziert. Eine hohe Verformbarkeit ist insbesondere für die Mikrozirkulation essenziell. Der Aggregationsindex, welcher die RBC-Aggregation widerspiegelt, zeigte sich bei beiden Geschlechtern nach COVID-19 unbeeinflusst. Dahingegen war die Aggregations-Disaggregationsscherrate bei den Männern nach COVID-19 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht. Dies weist ebenfalls auf eine erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten hin. Die beobachteten morphologischen Veränderungen könnten unter anderem ursächlich dafür sein. Es kommt zur Vergrößerung der Kontaktflächen und resultierend daraus können verstärkte Bindungen zwischen den Erythrozyten entstehen. Dies führt vermutlich zu Veränderungen der Dynamik des Blutflusses, welches weitreichende Folgen haben kann. Funktionell wurde sowohl bei Männern als auch bei den Frauen nach COVID-19 eine vermehrte Phosphorylierung des Serin 1177-Rests der RBC-NOS festgestellt. Dies zeigt eine Steigerung der RBC-NOS Aktivierung mit folglich vermehrter NO-Produktion. Eine Aktivierung des Enzyms hat unter anderem positiven Effekt auf die Verformbarkeit der Erythrozyten. Möglicherweise dient dies als Kompensationsmechanismus für die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten. Darüber hinaus wurde bei den Frauen nach COVID-19 eine erhöhte Konzentration an Nitrotyrosin im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen. Es bleibt unklar, weshalb diese bei den Männern unverändert blieb. Erhöhte Konzentrationen an Nitrotyrosin weisen auf eine Erhöhung des nitrosativen Stresses hin. Dieser kann zu Schäden von Zellstrukturen führen.

Die vorliegende Studie konnte somit weitreichende Veränderungen der Erythrozyten auch nach asymptomatischen oder milden COVID-19-Krankheitsverläufen nachweisen. Die festgestellten Veränderungen der Erythrozyten scheinen eng miteinander verknüpft zu sein, sich gegenseitig zu bedingen sowie auch nach akutem Krankheitsstadium bestehen zu bleiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19**(3): 141-54.
2. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol* 2020; **889**: 173644.
3. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta* 2020; **508**: 98-102.
4. Nader E, Nougier C, Boisson C, et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am J Hematol* 2022; **97**(3): 283-92.
5. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J* 2021; **120**(14): 2838-47.
6. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br J Haematol* 2021; **192**(4): e108-e11.
7. Vahlquist B. The Cause of the Sexual Differences in Erythrocyte, Hemoglobin and Serum Iron Levels in Human Adults. *Blood* 1950; **5**(9): 874-5.
8. Grau M, Cremer JM, Schmeichel S, Kunkel M, Bloch W. Comparisons of Blood Parameters, Red Blood Cell Deformability and Circulating Nitric Oxide Between Males and Females Considering Hormonal Contraception: A Longitudinal Gender Study. *Front Physiol* 2018; **9**: 1835.
9. Kameneva MV, Watach MJ, Borovetz HS. Gender difference in rheologic properties of blood and risk of cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; **21**(3-4): 357-63.
10. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; **20**(7): 442-7.
11. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020; **8**: 152.
12. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, et al. The female-predominant persistent immune dysregulation of the post-COVID syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*; 2022: Elsevier; 2022. p. 454-64.
13. Puta C, Haunhorst S, Bloch W. Post-akutes COVID-19 ("long-COVID"): Andauernde Symptome, mögliche Ursachen und symptomgeleitetes post-akut COVID-19 Management zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Scoping Review). *Sports Orthopaedics and Traumatology* 2021; **37**(3): 214-25.
14. Rabaday S, Hoffmann K, Aigner M, et al. [S1 guidelines for the management of postviral conditions using the example of post-COVID-19]. *Wien Klin Wochenschr* 2023; **135**(Suppl 4): 525-98.
15. Munipalli B, Seim L, Dawson NL, Knight D, Dabrh AMA. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): a meta-narrative review of pathophysiology, prevalence, and management. *SN Compr Clin Med* 2022; **4**(1): 90.

16. Kelly JD, Curteis T, Rawal A, et al. SARS-CoV-2 post-acute sequelae in previously hospitalised patients: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; **32**(169).
17. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; **395**(10223): 470-3.
18. Sun J, He WT, Wang L, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med* 2020; **26**(5): 483-95.
19. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med* 2020; **28**(2): 174-84.
20. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* 2021; **23**(2): e3303.
21. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**(6): 729-34.
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020; **323**(13): 1239-42.
23. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; **382**(13): 1199-207.
24. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; **395**(10223): 514-23.
25. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020; **323**(11): 1061-9.
26. Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *Jama* 2020; **323**(11): 1092-3.
27. Liu YC, Liao CH, Chang CF, Chou CC, Lin YR. A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. *N Engl J Med* 2020; **382**(11): 1070-2.
28. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization. <https://covid19.who.int/> (zuletzt abgerufen am 13.08.2025)
29. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number ($R(0)$). *Emerg Infect Dis* 2019; **25**(1): 1-4.
30. Eurosurveillance Editorial T. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill* 2020; **25**(5).
31. Kloka JA, Blum LV, Old O, Zacharowski K, Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 11116.

32. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, et al. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021; **64**(9): 1093-106.
33. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep* 2020; **19**: 100682.
34. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2021; **19**(11): 685-700.
35. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol* 2020; **39**(10): 1741-53.
36. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020; **14**(4): 407-12.
37. Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2020; **12**(9): e10357.
38. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol* 2011; **85**(2): 873-82.
39. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). *Trends Immunol* 2020; **41**(6): 545.
40. Xue B, Blocquel D, Habchi J, et al. Structural disorder in viral proteins. *Chem Rev* 2014; **114**(13): 6880-911.
41. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; **1282**: 1-23.
42. Voss D, Pfefferle S, Drosten C, et al. Studies on membrane topology, N-glycosylation and functionality of SARS-CoV membrane protein. *Virology* 2009; **6**: 79.
43. Mu J, Xu J, Zhang L, et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci* 2020; **63**(9): 1413-6.
44. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol* 2022; **40**(2): 182-6.
45. Xiao H, Wei J, Yuan L, et al. Sex hormones in COVID-19 severity: The quest for evidence and influence mechanisms. *J Cell Mol Med* 2024; **28**(12): e18490.
46. Rossi Á D, de Araújo JLF, de Almeida TB, et al. Association between ACE2 and TMPRSS2 nasopharyngeal expression and COVID-19 respiratory distress. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 9658.
47. Stelzig KE, Canepa-Escaro F, Schiliro M, Berdnikovs S, Prakash YS, Chiarella SE. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; **318**(6): L1280-I1.
48. Liang HY, Wu Y, Yau V, et al. SARS-CoV-2 Variants, Current Vaccines and Therapeutic Implications for COVID-19. *Vaccines (Basel)* 2022; **10**(9).

49. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci* 2016; **73**(23): 4433-48.
50. O'Toole Á, Pybus OG, Abram ME, Kelly EJ, Rambaut A. Pango lineage designation and assignment using SARS-CoV-2 spike gene nucleotide sequences. *BMC Genomics* 2022; **23**(1): 121.
51. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; **372**(6538).
52. Kidd M, Richter A, Best A, et al. S-Variant SARS-CoV-2 Lineage B1.1.7 Is Associated With Significantly Higher Viral Load in Samples Tested by TaqPath Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis* 2021; **223**(10): 1666-70.
53. Cetin M, Balci PO, Sivgin H, et al. Alpha variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 increases fatality-rate for patients under age of 70 years and hospitalization risk overall. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2021.
54. Wilton T, Bujaki E, Klapsa D, et al. Rapid Increase of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 Detected in Sewage Samples from England between October 2020 and January 2021. *mSystems* 2021; **6**(3): e0035321.
55. Kim YJ, Jang US, Soh SM, Lee JY, Lee HR. The Impact on Infectivity and Neutralization Efficiency of SARS-CoV-2 Lineage B.1.351 Pseudovirus. *Viruses* 2021; **13**(4).
56. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. *Emerg Infect Dis* 2021; **27**(4): 1243-5.
57. Wang P, Casner RG, Nair MS, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021; **29**(5): 747-51.e4.
58. Hoffmann M, Arora P, Groß R, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell* 2021; **184**(9): 2384-93.e12.
59. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell* 2021; **184**(11): 2939-54.e9.
60. Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta Variant of SARS-CoV-2, Summer 2021. *Jama* 2021; **326**(11): 1001-2.
61. Novelli G, Colona VL, Pandolfi PP. A focus on the spread of the delta variant of SARS-CoV-2 in India. *Indian J Med Res* 2021; **153**(5&6): 537-41.
62. Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SC. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2024; **25**(15).
63. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 2022; **185**(3): 447-56.e11.
64. Planas D, Staropoli I, Michel V, et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat Commun* 2024; **15**(1): 2254.

65. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; **172**(9): 577-82.
66. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; **5**(8): e2228008.
67. Galmiche S, Cortier T, Charmet T, et al. SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe* 2023; **4**(6): e409-e17.
68. Li H, Leong FY, Xu G, et al. Airborne dispersion of droplets during coughing: a physical model of viral transmission. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 4617.
69. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 2020; **181**(5): 1016-35.e19.
70. Wu J, Deng W, Li S, Yang X. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. *Cell Mol Life Sci* 2021; **78**(2): 531-44.
71. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2021; **6**(1): 291.
72. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell* 2020; **180**(6): 1044-66.
73. O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2007; **7**(5): 353-64.
74. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; **441**(7092): 431-6.
75. Cohen P, Strickson S. The role of hybrid ubiquitin chains in the MyD88 and other innate immune signalling pathways. *Cell Death Differ* 2017; **24**(7): 1153-9.
76. Hiti L, Markovič T, Lainscak M, Farkaš Lainščak J, Pal E, Mlinarič-Raščan I. The immunopathogenesis of a cytokine storm: The key mechanisms underlying severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev* 2025; **82**: 1-17.
77. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020; **27**(6): 870-8.
78. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda)* 2020; **35**(5): 288-301.
79. González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2012; **12**(2): 125-35.
80. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology* 2003; **75**(2): 163-89.

81. Simmons DP, Wearsch PA, Canaday DH, et al. Type I IFN Drives a Distinctive Dendritic Cell Maturation Phenotype That Allows Continued Class II MHC Synthesis and Antigen Processing. *The Journal of Immunology* 2012; **188**(7): 3116-26.
82. Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(3): 701-21.e1-70.
83. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res* 2013; **62**(7): 641-51.
84. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; **272**(5258): 50-3.
85. Justiz Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
86. Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelner MJ, McLawhon RW, Reed SL, Fitzgerald RL. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19. *J Appl Lab Med* 2020; **5**(5): 908-20.
87. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003; **349**(5): 508-9.
88. Vitetta ES, Berton MT, Burger C, Kepron M, Lee WT, Yin XM. Memory B and T cells. *Annu Rev Immunol* 1991; **9**: 193-217.
89. Kronstein-Wiedemann R, Stadtmüller M, Traikov S, et al. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. *Stem Cell Rev Rep* 2022; **18**(5): 1809-21.
90. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J Proteome Res* 2020; **19**(11): 4455-69.
91. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med* 2021; **29**(1): 20-36.
92. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* 2020; **551**: 1-9.
93. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**(18): 1708-20.
94. Deb P, Molla MMA, Saif-Ur-Rahman KM, Das MC, Das D. A review of epidemiology, clinical features and disease course, transmission dynamics, and neutralization efficacy of SARS-CoV-2 variants. *The Egyptian Journal of Bronchology* 2021; **15**(1): 49.
95. Wang B, Andraweera P, Elliott S, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection by Age: A Global Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2023; **42**(3): 232-9.
96. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; **8**: 431.

97. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* 2020; **26**(8): 1205-11.
98. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; **6**(12).
99. Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Chalumeau M, Allali S, Toubiana J. COVID-19-Related Fatalities and Intensive-Care-Unit Admissions by Age Groups in Europe: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020; **7**: 560685.
100. Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (COVID-19) in Deutschland nach Alter. Deutschland: Robert Koch-Institut.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/> (zuletzt abgerufen am 09.09.2025)
101. Verteilung der Corona-Infektionen (COVID-19) in Deutschland nach Geschlecht. Deutschland: Robert Koch-Institut.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103905/umfrage/verteilung-der-corona-infektionen-in-deutschland-nach-geschlecht/> (zuletzt abgerufen am 09.09.2025)
102. Tejpal A, Gianos E, Cerise J, et al. Sex-Based Differences in COVID-19 Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; **30**(4): 492-501.
103. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? *JACC Case Rep* 2020; **2**(9): 1407-10.
104. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2021; **133**(7-8): 377-82.
105. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021; **9**: 775224.
106. Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants. *J Infect Dis* 2023; **227**(3): 344-52.
107. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; **71**(15): 762-8.
108. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; **46**(5): 846-8.
109. Aslan A, Aslan C, Zolbanin NM, Jafari R. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia (Nathan)* 2021; **13**(1): 14.
110. Stefan Kluge UJ, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. Hamburg: AWMF online.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001l_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf. (zuletzt abgerufen am 27.08.2025)
111. Andrews HS, Herman JD, Gandhi RT. Treatments for COVID-19. *Annu Rev Med* 2024; **75**: 145-57.

112. Panel C-TG. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.
113. Panel C-TG. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (Maryland) USA: National Institutes of Health.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/pdf/Bookshelf_NBK570371.pdf (zuletzt abgerufen am 09.09.2025)
114. Cheng H, Peng Z, Luo W, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2021; **9**(6).
115. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 22777.
116. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med* 2024; **12**(3): 225-36.
117. Zhou G, Dael N, Verweij S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis of European studies published up to 22 January 2024. *Eur Respir Rev* 2025; **34**(175).
118. Information on coronavirus vaccination. Deutschland: Bundesministerium für Gesundheit (BMG).
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/coronavirus/faq-covid-19-vaccination.html> (zuletzt abgerufen am 04.08.2025)
119. COVID-19 Vaccines. Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut.
<https://www.pei.de/EN/medicinal-products/vaccines-human/covid-19/covid-19-list-1.html?nn=221086> (zuletzt abgerufen am 04.08.2025)
120. Smith JE. Erythrocyte membrane: structure, function, and pathophysiology. *Vet Pathol* 1987; **24**(6): 471-6.
121. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim CT, Suresh S. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. *MRS Bull* 2010; **35**(5): 382-8.
122. Fung Y-C. Mechanics of Erythrocytes, Leukocytes, and Other Cells. In: Fung Y-C, ed. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. New York, NY: Springer New York; 1993: 109-64.
123. Huehns ER, Shooter EM. HUMAN HAEMOGLOBINS. *J Med Genet* 1965; **2**(1): 48-90.
124. Rhodes CE, Denault D, Varacallo MA. Physiology, Oxygen Transport. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
125. Pelt JLv, Klatte S, Hwandih T, et al. Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2022; **60**(6): 907-20.
126. Li J, Lykotrafitis G, Dao M, Suresh S. Cytoskeletal dynamics of human erythrocyte. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(12): 4937-42.

127. Barbalato L, Pillarisetty LS. Histology, Red Blood Cell. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
128. Davies KA, Lux SE. Hereditary disorders of the red cell membrane skeleton. *Trends Genet* 1989; **5**(7): 222-7.
129. Zhang X, Lin Y, Xin J, et al. Red blood cells in biology and translational medicine: natural vehicle inspires new biomedical applications. *Theranostics* 2024; **14**(1): 220-48.
130. Sae-Lee W, McCafferty CL, Verbeke EJ, et al. The protein organization of a red blood cell. *Cell Rep* 2022; **40**(3): 111103.
131. Bennett V, Stenbuck PJ. The membrane attachment protein for spectrin is associated with band 3 in human erythrocyte membranes. *Nature* 1979; **280**(5722): 468-73.
132. Jones DA. The important of surface area/volume ratio to the rate of oxygen uptake by red cells. *J Gen Physiol* 1979; **74**(5): 643-6.
133. Namvar A, Blanch AJ, Dixon MW, et al. Surface area-to-volume ratio, not cellular viscoelasticity, is the major determinant of red blood cell traversal through small channels. *Cell Microbiol* 2021; **23**(1): e13270.
134. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003; **29**(5): 435-50.
135. Hamasaki N, Okubo K. Band 3 protein: physiology, function and structure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1996; **42**(7): 1025-39.
136. Bruce LJ, Beckmann R, Ribeiro ML, et al. A band 3-based macrocomplex of integral and peripheral proteins in the RBC membrane. *Blood* 2003; **101**(10): 4180-8.
137. Sterling D, Reithmeier RA, Casey JR. A transport metabolon. Functional interaction of carbonic anhydrase II and chloride/bicarbonate exchangers. *J Biol Chem* 2001; **276**(51): 47886-94.
138. Gain C, Song S, Angtuaco T, Satta S, Kelesidis T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. *Frontiers in Microbiology* 2023; **Volume 13 - 2022**.
139. Dzierzak E, Bigas A. Blood Development: Hematopoietic Stem Cell Dependence and Independence. *Cell Stem Cell* 2018; **22**(5): 639-51.
140. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; **3**(4): a011601.
141. Valent P, Büsche G, Theurl I, et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica* 2018; **103**(10): 1593-603.
142. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 2020; **10**(2): 1271.
143. Cha HJ. Erythropoiesis: insights from a genomic perspective. *Exp Mol Med* 2024; **56**(10): 2099-104.
144. Chung J, Chen C, Paw BH. Heme metabolism and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2012; **19**(3): 156-62.

145. Severance S, Hamza I. Trafficking of heme and porphyrins in metazoa. *Chem Rev* 2009; **109**(10): 4596-616.
146. Cox TC, Bawden MJ, Martin A, May BK. Human erythroid 5-aminolevulinate synthase: promoter analysis and identification of an iron-responsive element in the mRNA. *Embo j* 1991; **10**(7): 1891-902.
147. Erythropoiesis Stimulating Agents. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
148. Huerga Encabo H, Grey W, Garcia-Albornoz M, et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports* 2021; **16**(3): 428-36.
149. Elahi S. Hematopoietic responses to SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Life Sci* 2022; **79**(3): 187.
150. Brewer GJ, Eaton JW. Erythrocyte metabolism: interaction with oxygen transport. *Science* 1971; **171**(3977): 1205-11.
151. TeSlaa T, Ralser M, Fan J, Rabinowitz JD. The pentose phosphate pathway in health and disease. *Nat Metab* 2023; **5**(8): 1275-89.
152. Horecker BL, Smyrniotis PZ, Seegmiller JE. The enzymatic conversion of 6-phosphogluconate to ribulose-5-phosphate and ribose-5-phosphate. *J Biol Chem* 1951; **193**(1): 383-96.
153. Mulquiney PJ, Kuchel PW. Model of 2,3-bisphosphoglycerate metabolism in the human erythrocyte based on detailed enzyme kinetic equations: equations and parameter refinement. *Biochem J* 1999; **342 Pt 3**(Pt 3): 581-96.
154. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; **39**(1): 44-84.
155. Papadopoulos C, Spourita E, Tentis I, Steiropoulos P, Anagnostopoulos K. Red Blood Cell Malfunction in COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Viral Immunol* 2022; **35**(10): 649-52.
156. Piomelli S, Seaman C. Mechanism of red blood cell aging: relationship of cell density and cell age. *Am J Hematol* 1993; **42**(1): 46-52.
157. Corrons JLV, Casafont LB, Frasnado EF. Concise review: how do red blood cells born, live, and die? *Ann Hematol* 2021; **100**(10): 2425-33.
158. Mohandas N, Groner W. Cell membrane and volume changes during red cell development and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1989; **554**: 217-24.
159. Yadav S, Deepika, Maurya PK. A Systematic Review of Red Blood Cells Biomarkers in Human Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024; **79**(4).
160. Lang F, Lang E, Föller M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemother* 2012; **39**(5): 308-14.
161. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; **281**(5381): 1309-12.

162. Lang PA, Kempe DS, Myssina S, et al. PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death. *Cell Death Differ* 2005; **12**(5): 415-28.
163. Repsold L, Joubert AM. Eryptosis: An Erythrocyte's Suicidal Type of Cell Death. *Biomed Res Int* 2018; **2018**: 9405617.
164. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis. *Cell Physiol Biochem* 2016; **39**(5): 1977-2000.
165. Bookchin RM, Ortiz OE, Lew VL. Activation of calcium-dependent potassium channels in deoxygenated sickled red cells. *Prog Clin Biol Res* 1987; **240**: 193-200.
166. Brugnara C, de Franceschi L, Alper SL. Inhibition of Ca(2+)-dependent K⁺ transport and cell dehydration in sickle erythrocytes by clotrimazole and other imidazole derivatives. *J Clin Invest* 1993; **92**(1): 520-6.
167. Lang PA, Kaiser S, Myssina S, Wieder T, Lang F, Huber SM. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human erythrocyte apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; **285**(6): C1553-60.
168. Riss TL, O'Brien MA, Moravec RA, Kupcho K, Niles AL. Apoptosis Marker Assays for HTS. In: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, et al., eds. *Assay Guidance Manual*. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.
169. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; **69**(4): 545-50.
170. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Bmj* 2021; **372**: n136.
171. Bossi D, Giardina B. Red cell physiology. *Mol Aspects Med* 1996; **17**(2): 117-28.
172. Kuhn V, Diederich L, Keller TCSt, et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal* 2017; **26**(13): 718-42.
173. Kaufman DP, Kandle PF, Murray I, Dhmoon AS. Physiology, Oxyhemoglobin Dissociation Curve. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
174. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem* 2020; **94**: 345-82.
175. Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. *Compr Physiol* 2012; **2**(2): 1463-89.
176. Böning D, Kuebler WM, Vogel D, Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19-An update. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1098547.
177. Donnan FG. The Theory of Membrane Equilibria. *Chemical Reviews* 1924; **1**(1): 73-90.
178. Overbeek JT. The Donnan equilibrium. *Prog Biophys Biophys Chem* 1956; **6**: 57-84.
179. Bizjak DA, John L, Matits L, et al. SARS-CoV-2 Altered Hemorheological and Hematological Parameters during One-Month Observation Period in Critically Ill COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci* 2022; **23**(23).

180. Guo L, Jin Z, Gan TJ, Wang E. Silent Hypoxemia in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Review. *Med Sci Monit* 2021; **27**: e930776.
181. Ahmad S, Matalon S, Kuebler WM. Understanding COVID-19 susceptibility and presentation based on its underlying physiology. *Physiol Rev* 2022; **102**(4): 1579-85.
182. Berenbrink M. Evolution of vertebrate haemoglobins: Histidine side chains, specific buffer value and Bohr effect. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; **154**(1-2): 165-84.
183. Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
184. Möller MN, Orrico F, Villar SF, et al. Oxidants and Antioxidants in the Redox Biochemistry of Human Red Blood Cells. *ACS Omega* 2023; **8**(1): 147-68.
185. Hausladen A, Stamler JS. Nitrosative stress. *Methods Enzymol* 1999; **300**: 389-95.
186. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; **36**(2): 147-54.
187. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets* 2020; **20**(1): 16-26.
188. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; **49**(2 Suppl 1): 3-8.
189. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; **344**(8924): 721-4.
190. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses* 2018; **10**(8).
191. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; **30**(6): 620-50.
192. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; **41**(12 Pt 2): 1819-28.
193. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1830**(5): 3143-53.
194. Orrico F, Laurance S, Lopez AC, et al. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells. *Biomolecules* 2023; **13**(8).
195. Eder HA, Finch C, McKee RW. CONGENITAL METHEMOGLOBINEMIA. A CLINICAL AND BIOCHEMICAL STUDY OF A CASE. *J Clin Invest* 1949; **28**(2): 265-72.
196. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res* 2020; **51**(5): 384-7.
197. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood* 2006; **107**(7): 2943-51.
198. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med* 2005; **26**(1-2): 3-31.

199. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. *J Appl Physiol (1985)* 2001; **91**(3): 1421-30.
200. Kone BC. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney. *Semin Nephrol* 1999; **19**(3): 230-41.
201. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; **280**(2): F193-206.
202. Jubelin BC, Gierman JL. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide. *Am J Hypertens* 1996; **9**(12 Pt 1): 1214-9.
203. Cortese-Krott MM, Rodriguez-Mateos A, Sansone R, et al. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease. *Blood* 2012; **120**(20): 4229-37.
204. Ulker P, Yaras N, Yalcin O, et al. Shear stress activation of nitric oxide synthase and increased nitric oxide levels in human red blood cells. *Nitric Oxide* 2011; **24**(4): 184-91.
205. Suhr F, Brenig J, Müller R, Behrens H, Bloch W, Grau M. Moderate exercise promotes human RBC-NOS activity, NO production and deformability through Akt kinase pathway. *PLoS One* 2012; **7**(9): e45982.
206. Mount PF, Kemp BE, Power DA. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* 2007; **42**(2): 271-9.
207. Suhr F, Porten S, Hertrich T, et al. Intensive exercise induces changes of endothelial nitric oxide synthase pattern in human erythrocytes. *Nitric Oxide* 2009; **20**(2): 95-103.
208. Simmonds MJ, Detterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology* 2014; **51**(2-3): 121-34.
209. Ozüyan B, Grau M, Kelm M, Merx MW, Kleinbongard P. RBC NOS: regulatory mechanisms and therapeutic aspects. *Trends Mol Med* 2008; **14**(7): 314-22.
210. Thomas DD, Liu X, Kantrow SP, Lancaster JR. The biological lifetime of nitric oxide: Implications for the perivascular dynamics of NO and O₂. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; **98**(1): 355-60.
211. Azarov I, Huang KT, Basu S, Gladwin MT, Hogg N, Kim-Shapiro DB. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation. *J Biol Chem* 2005; **280**(47): 39024-32.
212. Ulker P, Gunduz F, Meiselman HJ, Baskurt OK. Nitric oxide generated by red blood cells following exposure to shear stress dilates isolated small mesenteric arteries under hypoxic conditions. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; **54**(4): 357-69.
213. Rassaf T, Kleinbongard P, Kelm M. Circulating NO pool in humans. *Kidney Blood Press Res* 2005; **28**(5-6): 341-8.
214. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003; **9**(12): 1498-505.
215. Crawford JH, Isbell TS, Huang Z, et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood* 2006; **107**(2): 566-74.

216. Lundberg JO, Weitzberg E. NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**(5): 915-22.
217. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* 2004; **36**(6): 707-17.
218. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; **561**(Pt 1): 1-25.
219. Grau M, Pauly S, Ali J, et al. RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One* 2013; **8**(2): e56759.
220. de Belder AJ, MacAllister R, Radomski MW, Moncada S, Vallance PJ. Effects of S-nitroso-glutathione in the human forearm circulation: evidence for selective inhibition of platelet activation. *Cardiovasc Res* 1994; **28**(5): 691-4.
221. Reichel F, Mauer J, Nawaz AA, Gompper G, Guck J, Fedosov DA. High-Throughput Microfluidic Characterization of Erythrocyte Shapes and Mechanical Variability. *Biophys J* 2019; **117**(1): 14-24.
222. Kobuchi Y, Ito T, Ogiwara A. A model for rouleaux pattern formation of red blood cells. *J Theor Biol* 1988; **130**(2): 129-45.
223. Viallat A, Abkarian M. Red blood cell: from its mechanics to its motion in shear flow. *Int J Lab Hematol* 2014; **36**(3): 237-43.
224. Pal R. Non-Newtonian behaviour of suspensions and emulsions: Review of different mechanisms. *Adv Colloid Interface Sci* 2024; **333**: 103299.
225. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; **53**(1-2): 23-37.
226. Jung F, Rampling M. Role of blood viscosity in the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; **64**(3): 251-4.
227. Fåhræus R, Lindqvist T. THE VISCOSITY OF THE BLOOD IN NARROW CAPILLARY TUBES. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1931; **96**(3): 562-8.
228. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; **42**(2): 75-97.
229. Mohandas N, Shoet SB. The role of membrane-associated enzymes in regulation of erythrocyte shape and deformability. *Clin Haematol* 1981; **10**(1): 223-37.
230. Lanotte L, Mauer J, Mendez S, et al. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**(47): 13289-94.
231. Chien S. Rheology in the microcirculation in normal and low flow states. *Adv Shock Res* 1982; **8**: 71-80.
232. Farber PL. Can erythrocytes behavior in microcirculation help the understanding the physiopathology and improve prevention and treatment for covid-19? *Clin Hemorheol Microcirc* 2021; **78**(1): 41-7.

233. Diz-Muñoz A, Fletcher DA, Weiner OD. Use the force: membrane tension as an organizer of cell shape and motility. *Trends Cell Biol* 2013; **23**(2): 47-53.
234. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J* 2021.
235. Baskurt OK, Meiselman HJ. RBC aggregation: more important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of in vivo blood flow in health and disease. *Microcirculation* 2008; **15**(7): 585-90.
236. Joob B, Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report. *Am J Blood Res* 2021; **11**(1): 93-5.
237. Jones JR, Ireland R. Morphological changes in a case of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; **135**(25): 2324.
238. Sanchez JR, Lynch DT. Histology, Basophilic Stippling. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
239. Della Rocca DG, Magnocavallo M, Lavallo C, et al. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease. *J Thromb Thrombolysis* 2021; **51**(3): 571-6.
240. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
241. Billett HH. Hemoglobin and Hematocrit. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
242. Valberg LS, Sorbie J, Ludwig J, Pelletier O. Serum ferritin and the iron status of Canadians. *Can Med Assoc J* 1976; **114**(5): 417-21.
243. Rushton DH, Dover R, Sainsbury AW, Norris MJ, Gilkes JJ, Ramsay ID. Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? *Bmj* 2001; **322**(7298): 1355-7.
244. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev* 2014; **28**(2): 41-7.
245. Rogers SC, Brummet M, Safari Z, et al. COVID-19 impairs oxygen delivery by altering red blood cell hematological, hemorheological, and oxygen transport properties. *Front Physiol* 2023; **14**: 1320697.
246. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med* 2021; **21**(2): 239-46.
247. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**(8): 763-73.
248. Yuan X, Huang W, Ye B, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol* 2020; **112**(4): 553-9.
249. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract* 2017; **26**(1): 1-9.

250. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 1011-23.
251. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; **3**(4): 351-75.
252. de Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 2021; **156**(5): 235-42.
253. Die Erythrozytenindizes. Deutschland: Sysmex Deutschland GmbH https://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Xtra/Themenblaetter/17.1.04_Erythrozytenindizes.pdf (zuletzt abgerufen am 09.09.2025)
254. Sarma PR. Red Cell Indices. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
255. Xia W, Jiang T, Tan Y, Li C, Wu S, Mei B. Characteristics of hematological parameters on admission in COVID-19 Omicron variant infected in Chinese population: a large-scale retrospective study. *BMC Infect Dis* 2023; **23**(1): 835.
256. Ronald Hoffman EJB, Leslie E. Silberstein, Helen E. Heslop, Jeffrey I. Weitz, Mohamed E. Salama, Syed A. Abutalib. *Hematology Basic Principles and Practice*. eight ed: Elsevier; 2023.
257. Jandaghian S, Vaezi A, Manteghinejad A, Nasirian M, Vaseghi G, Haghjooy Javanmard S. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as a Predictor of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med* 2021; **9**(1): e67.
258. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; **93**(4): 2513-22.
259. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022; **32**(2): e2264.
260. Massaccesi L, Galliera E, Corsi Romanelli MM. Erythrocytes as markers of oxidative stress related pathologies. *Mech Ageing Dev* 2020; **191**: 111333.
261. Pretorius E, Olumuyiwa-Akeredolu OO, Mbotwe S, Bester J. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach. *Blood Rev* 2016; **30**(4): 263-74.
262. Emma B. CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest. Schweiz: GISAID. <https://covariants.org/2020> (zuletzt abgerufen am 17.08.2025)
263. Van Hove L, Schisano T, Brace L. Anemia diagnosis, classification and monitoring using Cell-Dyn technology reviewed for the new millennium. *Lab Hematol* 2000; **6**: 93-108.
264. RDW-SD und RDW-CV: Informationen nutzbringend verwertet. Deutschland: Sysmex Deutschland GmbH https://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Xtra/Themenblaetter/11.2.01_RDW-SD_und_RDW-CV_RZ_Web.pdf (zuletzt abgerufen am 08.07.2025)
265. Hardeman MR, Dobbe JG, Ince C. The Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; **25**(1): 1-11.

266. Hardeman M, Goedhart P, Dobbe J, Lettinga K. Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A.); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clinical Hemorheology* 1994; **14**: 605-18.
267. Hardeman MR, Goedhart P, Breederveld D. Laser diffraction ellipsometry of erythrocytes under controlled shear stress using a rotational viscosimeter. *Clin Chim Acta* 1987; **165**(2-3): 227-34.
268. Instructions for Use Lorrca - Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer. Niederlande: RR Mechatronics
https://manuals.rmechatronics.com/Lorrca/PDF/LorrcaMaxsis_User_Manual.pdf (zuletzt abgerufen am 01.09.2025)
269. Da Costa L, Suner L, Galimand J, et al. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: Assessment of a new generation ektacytometer. *Blood Cells Mol Dis* 2016; **56**(1): 9-22.
270. Nemeth N, Kiss F, Miszti-Blasius K. Interpretation of osmotic gradient ektacytometry (osmoscan) data: a comparative study for methodological standards. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; **75**(3): 213-22.
271. Zaninoni A, Fermo E, Vercellati C, et al. Use of Laser Assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LoRRca MaxSis) in the Diagnosis of RBC Membrane Disorders, Enzyme Defects, and Congenital Dyserythropoietic Anemias: A Monocentric Study on 202 Patients. *Front Physiol* 2018; **9**: 451.
272. Baskurt OK, Uyuklu M, Ulker P, et al. Comparison of three instruments for measuring red blood cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; **43**(4): 283-98.
273. Färbekit: PAPPENHEIM-Färbung (MAY GRÜN WALD & GIEMSA). Deutschland: Morphisto.
https://www.morphisto.de/uploads/tx_aimeos/gebrauchsanweisungen/Gebrauchsanweisung_PAPPENHEIM-Faerbung_11103.pdf (zuletzt abgerufen 09.09.2025)
274. Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol* 2005; **42**(4): 405-26.
275. Mihov D, Vogel J, Gassmann M, Bogdanova A. Erythropoietin activates nitric oxide synthase in murine erythrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; **297**(2): C378-88.
276. Grau M, Ibershoff L, Zacher J, et al. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J Cell Mol Med* 2022.
277. Zeng SM, Yankowitz J, Widness JA, Strauss RG. Etiology of differences in hematocrit between males and females: sequence-based polymorphisms in erythropoietin and its receptor. *J Gend Specif Med* 2001; **4**(1): 35-40.
278. Mao J, Dai R, Du RC, Zhu Y, Shui LP, Luo XH. Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2021; **100**(3): 675-89.
279. Djakpo DK, Wang Z, Zhang R, Chen X, Chen P, Antoine M. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Biosci Rep* 2020; **40**(8).

280. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients. *Cureus* 2021; **13**(2): e13416.
281. Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus. *Applied Sciences* 2020; **10**(11): 4053.
282. Alipoor SD, Mirsaeidi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. *Mol Biol Rep* 2022; **49**(11): 10715-27.
283. Vogel DJ, Formenti F, Retter AJ, Vasques F, Camporota L. A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol* 2020; **191**(3): 390-3.
284. Ceruti S, Minotti B, Glotta A, et al. Temporal Changes in the Oxyhemoglobin Dissociation Curve of Critically Ill COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2022; **11**(3).
285. Valle A, Rodriguez J, Camiña F, Rodriguez-Segade M, Ortola JB, Rodriguez-Segade S. The oxyhaemoglobin dissociation curve is generally left-shifted in COVID-19 patients at admission to hospital, and this is associated with lower mortality. *Br J Haematol* 2022; **199**(3): 332-8.
286. Böning D, Enciso G. Hemoglobin-oxygen affinity in anemia. *Blut* 1987; **54**(6): 361-8.
287. Taj S, Kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; **62**: 68-72.
288. Abd El-Lateef AE, Ismail MM, Thabet G, Cabrido NA. Complete blood cells count abnormalities in COVID-19 patients and their prognostic significance: Single center study in Makkah, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2022; **43**(6): 572-8.
289. Elemam NM, Talaat IM, Bayoumi FA, et al. Peripheral blood cell anomalies in COVID-19 patients in the United Arab Emirates: A single-centered study. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 1072427.
290. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(9): e2022058.
291. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)* 2020; **10**(9).
292. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 582403.
293. Wang ZH, Fu BQ, Lin YW, et al. Red blood cell distribution width: A severity indicator in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2022; **94**(5): 2133-8.
294. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; **4**(5): e2111398.
295. Meng Y, Wu P, Lu W, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog* 2020; **16**(4): e1008520.

296. Gérard D, Ben Brahim S, Lesesve JF, Perrin J. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol* 2021; **192**(2): 230.
297. Berzuini A, Bianco C, Migliorini AC, Maggioni M, Valenti L, Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfus* 2021; **19**(1): 34-6.
298. Marchi G, Bozzini C, Bertolone L, et al. Red Blood Cell Morphologic Abnormalities in Patients Hospitalized for COVID-19. *Front Physiol* 2022; **13**: 932013.
299. Lesesve JF, Fenneteau O, Zini G. Schistocytes. *Transfusion* 2014; **54**(6): 1459.
300. Piety NZ, Reinhart WH, Poureau PH, Abidi R, Shevkoplyas SS. Shape matters: the effect of red blood cell shape on perfusion of an artificial microvascular network. *Transfusion* 2016; **56**(4): 844-51.
301. Jung F, Connes P. Morphology and Function of Red Blood Cells in COVID-19 Patients: Current Overview 2023. *Life (Basel)* 2024; **14**(4).
302. Reinhart WH. Peculiar red cell shapes: Fåhræus Lecture 2011. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; **49**(1-4): 11-27.
303. Schapkaitz E, Mezgebe MH. The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines. *Turk J Haematol* 2017; **34**(1): 59-63.
304. Hogan B, Shen Z, Zhang H, Misbah C, Barakat AI. Shear stress in the microvasculature: influence of red blood cell morphology and endothelial wall undulation. *Biomech Model Mechanobiol* 2019; **18**(4): 1095-109.
305. Bizjak DA, Brinkmann C, Bloch W, Grau M. Increase in Red Blood Cell-Nitric Oxide Synthase Dependent Nitric Oxide Production during Red Blood Cell Aging in Health and Disease: A Study on Age Dependent Changes of Rheologic and Enzymatic Properties in Red Blood Cells. *PLoS One* 2015; **10**(4): e0125206.
306. Pazara L, Tudorache M, Dusa D, et al. Prolonged alterations in red blood cell rheology following mild SARS-CoV-2 infection: Implications for microvascular health. *Clin Immunol* 2025; **277**: 110511.
307. Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol* 1999; **104**(1): 2-13.
308. Wagner GM, Chiu DT, Yee MC, Lubin BH. Red cell vesiculation--a common membrane physiologic event. *J Lab Clin Med* 1986; **108**(4): 315-24.
309. Bros J, Ibershoff L, Zollmann E, et al. Changes in Hematological and Hemorheological Parameters Following Mild COVID-19: A 4-Month Follow-Up Study. *Hematol Rep* 2023; **15**(4): 543-54.
310. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood* 2017; **130**(16): 1795-9.
311. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thromb Res* 2014; **133 Suppl 1**(0 1): S38-40.
312. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2019; **17**(2): 271-82.

313. Barshtein G, Ben-Ami R, Yedgar S. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; **5**(4): 743-52.
314. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**(10229): 1054-62.
315. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; **18**(4): 844-7.
316. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**(10223): 497-506.
317. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; **220**: 1-13.
318. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020; **153**(6): 725-33.
319. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(2): 120-8.
320. Doerschug KC, Schmidt GA. Pulmonary Aspects of COVID-19. *Annu Rev Med* 2022; **73**: 81-93.
321. Chen W, Pan JY. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis Is the Main Cause of Death. *Biol Proced Online* 2021; **23**(1): 4.
322. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 2005; **293**(13): 1653-62.
323. Olsen SB, Tang DB, Jackson MR, Gomez ER, Ayala B, Alving BM. Enhancement of platelet deposition by cross-linked hemoglobin in a rat carotid endarterectomy model. *Circulation* 1996; **93**(2): 327-32.
324. Reimers RC, Sutera SP, Joist JH. Potentiation by red blood cells of shear-induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. *Blood* 1984; **64**(6): 1200-6.
325. Radomski M, Palmer R, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet* 1987; **330**(8567): 1057-8.
326. Radomski MW, Palmer R, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *British journal of pharmacology* 1987; **92**(3): 639.
327. Mortaz E, Malkmohammad M, Jamaati H, et al. Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients. *BMC Pulm Med* 2020; **20**(1): 269.
328. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; **30**: 535-60.

329. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; **284**(5): H1577-84.
330. Horn P, Cortese-Krott MM, Keymel S, et al. Nitric oxide influences red blood cell velocity independently of changes in the vascular tone. *Free Radic Res* 2011; **45**(6): 653-61.
331. Grau M, Jerke M, Nader E, et al. Effect of acute exercise on RBC deformability and RBC nitric oxide synthase signalling pathway in young sickle cell anaemia patients. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 11813.
332. Grau M, Mozar A, Charlot K, et al. High red blood cell nitric oxide synthase activation is not associated with improved vascular function and red blood cell deformability in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2015; **168**(5): 728-36.
333. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc)* 2020; **85**(12): 1543-53.
334. Romero N, Denicola A, Radi R. Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite. *IUBMB Life* 2006; **58**(10): 572-80.
335. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014; **20**(7): 1126-67.
336. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm* 2021; **2021**: 8874339.
337. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 2008; **133**(2): 235-49.
338. Starodubtseva MN, Tattersall AL, Kuznetsova TG, Yegorenkov NI, Ellory JC. Structural and functional changes in the membrane and membrane skeleton of red blood cells induced by peroxynitrite. *Bioelectrochemistry* 2008; **73**(2): 155-62.
339. Kuck L, Grau M, Bloch W, Simmonds MJ. Shear Stress Ameliorates Superoxide Impairment to Erythrocyte Deformability With Concurrent Nitric Oxide Synthase Activation. *Front Physiol* 2019; **10**: 36.
340. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Marshall-Gradisnik SM, et al. Assessment of oxidant susceptibility of red blood cells in various species based on cell deformability. *Biorheology* 2011; **48**(5): 293-304.
341. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med* 1998; **24**(1): 102-10.
342. Uyesaka N, Hasegawa S, Ishioka N, Ishioka R, Shio H, Schechter AN. Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins. *Biorheology* 1992; **29**(2-3): 217-29.
343. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**(3): 438-42.
344. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2017; **21**(5): 1024-32.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf COVID-19-Fälle in Deutschland.....	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung des SARS-CoV-2-Aufbaus.....	19
Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Erythrozyten	30
Abbildung 4: Schematische Darstellung der RBC-Membran	31
Abbildung 5: Darstellung der Sauerstoffbindungskurven mit verschiedenen O ₂ -Affinitäten des Hämoglobins	37
Abbildung 6: Berechnung Erythrozytenverteilungsbreite	49
Abbildung 7: Berechnung RBC-Parameter.....	59
Abbildung 8: Schematische Zeichnung des Lorrca (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer) zur Ektazytometrie.....	60
Abbildung 9: Berechnung des Elongation Indexes (EI).....	61
Abbildung 10: RBC-Verformbarkeitskurven.....	62
Abbildung 11: RBC-Verformbarkeitskurve unter einem osmotischen Gradienten (Osmoscan)	64
Abbildung 12: Schematische Zeichnung des Lorrca (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer) zur Syllektometrie	65
Abbildung 13: Syllektogramm der RBC-Aggregation/Disaggregation	66
Abbildung 14: Berechnung Aggregationsindex (AI)	67
Abbildung 15: Erythrozytenparameter (RBC, Hb, Hkt, RDW) im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	73
Abbildung 16: Erythrozytenparameter (RBC, Hb, RDW, Hkt) im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen.....	74
Abbildung 17: Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	75
Abbildung 18: Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen.....	76
Abbildung 19: RBC-Verformbarkeit im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe.....	77
Abbildung 20: RBC-Verformbarkeit im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	78
Abbildung 21: RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe.....	79

Abbildung 22: RBC-Verformbarkeit unter einem osmotischen Gradienten im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	80
Abbildung 23: Parameter der RBC-Aggregation im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	81
Abbildung 24: Parameter der RBC-Aggregation im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	82
Abbildung 25: Morphologische RBC-Veränderungen	83
Abbildung 26: Morphologische RBC-Veränderungen im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	83
Abbildung 27: Morphologische RBC-Veränderungen im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	84
Abbildung 28: Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	85
Abbildung 29: Phosphorylierung des RBC-NOS Serin 1177-Rests im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	86
Abbildung 30: Nitrotyrosinkonzentration der Erythrozyten im Vergleich zwischen der COVID-19- und der Kontrollgruppe	87
Abbildung 31: Nitrotyrosinkonzentration der Erythrozyten im geschlechterdifferenzierten Vergleich zwischen den COVID-19- und Kontrollgruppen	88

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Varianten SARS-CoV-2	20
Tabelle 2: Verwendete Geräte	51
Tabelle 3: Verwendete Verbrauchsmaterialien und Chemikalien	52
Tabelle 4: Verwendete Lösungen	54
Tabelle 5: Verwendete Software	55
Tabelle 6: Verwendete Kits und Antikörper	56
Tabelle 7: Altersverteilung Studienteilnehmende. Angaben in Jahren	57
Tabelle 8: RBC-Parameter	58
Tabelle 9: Übersicht der Studienergebnisse in geschlechterdifferenzierter Betrachtung	89

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Ein Teil der Ergebnisse dieser Arbeit wurde wie folgt veröffentlicht:

Grau, M., Ibershoff, L., Zacher, J., Bros, J., Tomschi, F., Diebold, K. F., Predel, H. G., & Bloch, W. (2022). Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *Journal of cellular and molecular medicine*, 26(10), 3022–3030. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17320>