

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Prävalenz von SARS-CoV-2 auf der Augenoberfläche

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

vorgelegt von
Hannah-Leah Koch
aus Düsseldorf

promoviert am 10. Februar 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. L. M. Heindl

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. B. Akgül

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 übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Herr Dr. med. A. Rokohl

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.

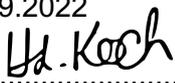
Die für diese Arbeit notwendigen Bindehautabstriche wurden von medizinischem Personal des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln unter der Aufsicht von Herrn Dr. med. A. Rokohl bei stationärer Aufnahme jedes/jeder einzelnen Patienten/in in die Augenklinik durchgeführt. Die Übertragung der Testergebnisse sowie die Recherche aller weiteren soziodemographischen Daten und Risikofaktoren für eine Infektion der Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 erfolgte durch mich und wurden durch mich in die Software IBM SPSS Statistics (Version 26.0 für Mac; SPSS Inc., Chicago, IL) eingegeben, anschließend erfolgte die statistische Auswertung.

Das Paper „No secret hiding place? Absence of SARS-CoV-2 on the ocular surface of 1145 hospitalized patients in a pandemic area“, welches bereits vorab die Ergebnisse dieser Dissertation enthielt, wurde von Herrn Dr. med. Alexander Rokohl als Erstautor verfasst und am 29.01.2021 im „Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology“ online publiziert (<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05086-3>).

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 07.09.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. Dr. Ludwig M. Heindl für die herzliche Aufnahme in seine Forschungsgruppe und die Ermöglichung meines Promotionsvorhabens am Institut für Augenheilkunde bedanken.

Bei Herrn Dr. med. Alexander C. Rokohl möchte ich mich für die einzigartige und engagierte Betreuung zu jedem Zeitpunkt meines Promotionsvorhabens und für die schöne Zusammenarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich meinen Eltern und meinem Freund für die bedingungslose Unterstützung im Studium danken.

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	10
2.1 Allgemeines	10
2.1.1. SARS-CoV-2 und COVID-19 - Definition und Entwicklung	10
2.1.2. Epidemiologische Lage im Studienzeitraum	11
2.2 SARS-CoV-2	12
2.2.1. Coronaviren	12
2.2.2. ACE2 als viraler Eingangsrezeptor	14
2.2.3. Virusvarianten	15
2.3 COVID-19	16
2.3.1. Transmission und Pathogenese	16
2.3.2. Symptome, Krankheitsverlauf und Langzeitfolgen	18
2.3.3. Diagnostik: Direkte Nachweisverfahren von SARS-CoV-2	19
2.3.4. Therapie	21
2.3.5. Impfungen	22
2.4 Die Rolle der Augenoberfläche	23
2.5 Fragestellungen und wissenschaftliche Zielsetzung	24
3. Material und Methoden	26
3.1 Ethikantrag	26
3.2 Rahmenbedingungen und Studiendesign	26
4. Ergebnisse	28
4.1 Soziodemographische Faktoren und Risikofaktoren	28
4.2 Datenmanagement und statistische Auswertung	32
5. Diskussion	35
5.1 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen	35
5.2 Infektionsrisiko in einer Augenklinik	35
5.3 Zusätzliche Bindehautabstriche bei asymptomatischen Patienten	35

5.4	Korneatransplantation	35
5.5	Limitationen	36
5.6	Bedeutung der Ergebnisse für den klinischen Alltag	37
5.7	Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen Kontext	38
5.8	Schlussfolgerungen und Ausblick	39
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	41
7.	<i>Anhang</i>	52
7.1	Abbildungsverzeichnis	52
7.2	Tabellenverzeichnis	53
8.	<i>Vorabveröffentlichung von Ergebnissen</i>	54

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Ca.	Circa
cDNA	Complementary DNA
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DNA	Desoxyribonucleic Acid (<i>Desoxyribunucleinsäure</i>)
EU	Europäische Union
Ggf.	Gegebenenfalls
IBM	International Business Machines
LFU	Lacrimal Function Unit
m	Meter
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
Mio.	Million
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
nm	Nanometer
NRW	Nordrhein-Westfalen
PCR	Polymerase Chain Reaction
RBD	Receptor Binding Domain
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic Acid (<i>Ribonucleinsäure</i>)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-PCR
RT-qPCR	Real-Time Quantitative PCR
s.	Siehe
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sog.	Sogenannt
Tab.	Tabelle
TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine Subtype 2
TTP	Tensio-Tagesprofil
VOC	Variant of Concern
VOC-LUM	Variant of Concern – Lineages under Monitoring
VOI	Variant of Interest

VUM

Variant under Monitoring

WHO

World Health Organization

z.B.

Zum Beispiel

z.T.

Zum Teil

1. Zusammenfassung

Das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 und die Coronaviruskrankheit COVID-19 stellen die Medizin, Wissenschaft und die Gesellschaft seit Beginn der Pandemie im Frühjahr 2020 weltweit vor große Herausforderungen. Durch die Präsenz des Eingangsrezeptors von SARS-CoV-2 auf der Augenoberfläche herrschte im Bereich der Ophthalmologie zu Beginn der Pandemie große Unklarheit darüber, ob eine singuläre virale Aktivität von SARS-CoV-2 auf der Augenoberfläche möglich sei. Asymptomatische Patientinnen und Patienten, welche trotz negativer Abstriche aus dem Nasopharynx positive Bindehautabstriche vorweisen, könnten potenzielle Überträgerinnen und Überträger des Virus sein, ohne als solche identifiziert zu werden. Um dieses Risiko zu überprüfen, wurden im Rahmen der Studie neben den obligatorischen Nasenrachenabstrichen zusätzliche Abstriche der Konjunktiven der unteren Augenlider von allen 1145 im Studienzeitraum stationär aufgenommenen asymptomatischen Patientinnen und Patienten vorgenommen und mittels real-time RT-PCR ausgewertet. Es wurden insgesamt 2290 Bindehautabstriche vorgenommen. Zusätzlich wurden demographische Faktoren wie Geschlecht, Alter, Ethnie, die Einnahme verschiedener Medikamente (ACE-Hemmer, systemische/topische Immunsuppressiva, systemische/topische antivirale Medikamente) sowie das Tragen von Kontaktlinsen notiert. Es konnte festgestellt werden, dass keiner der aufgenommenen Patienten positive Bindehautabstriche vorwies. Die Wahrscheinlichkeit sich durch einen asymptomatischen Patienten ausschließlich über den Kontakt zu den Bindehäuten zu infizieren, ist demnach sehr gering. Außerdem kann geschlussfolgert werden, dass das Risiko einer isolierten konjunktivalen viralen Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit negativen RT-PCR-Ergebnissen der Nasenrachenabstriche nahezu auszuschließen ist. Es scheint also nicht von Notwendigkeit zu sein in einer Augenklinik bei stationärer Aufnahme von Patienten zusätzlich zu den obligatorischen Nasenrachenabstrichen auch Bindehautabstriche vorzunehmen. Die Ergebnisse der Studie zeigen auch im Bereich der Korneatransplantation, dass das Risiko Empfängerinnen und Empfänger durch Hornhautspenden asymptomatischer und durch die obligatorischen Nasenrachenabstriche negativ getesteten Spenderinnen und Spendern zu infizieren gegen Null verläuft. Die erzielten Ergebnisse müssen allerdings vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass für diese Studie ausschließlich asymptomatische Patientinnen und Patienten untersucht wurden und im Studienzeitraum nur wenige aktive COVID-19-Fälle in Köln verzeichnet wurden.

2. Einleitung

2.1 Allgemeines

2.1.1. SARS-CoV-2 und COVID-19 - Definition und Entwicklung

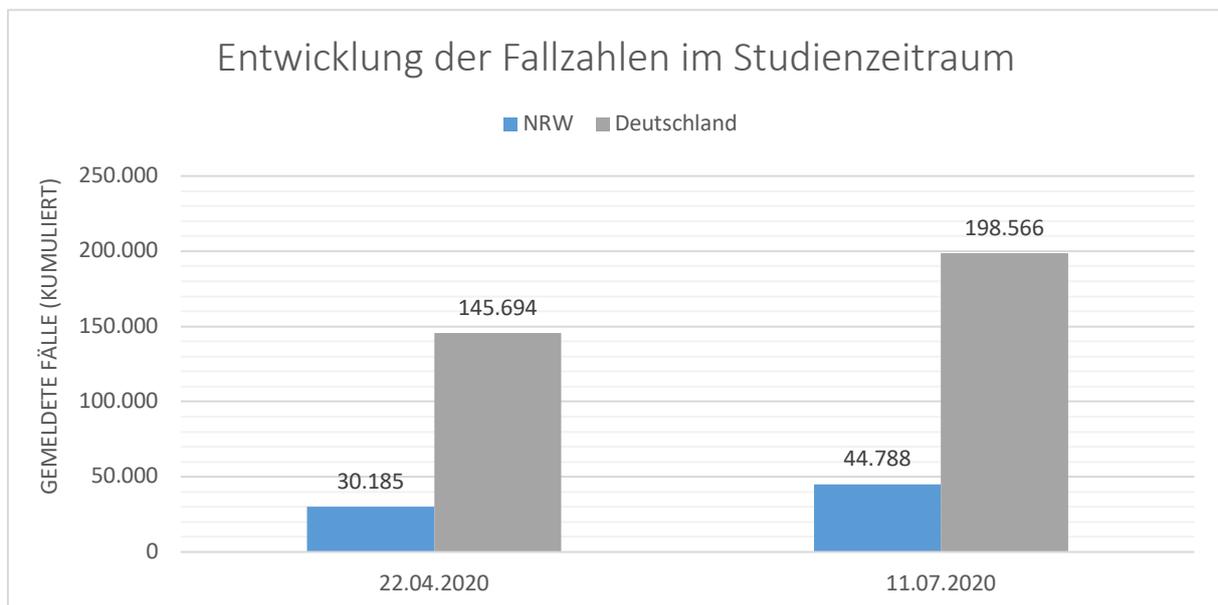
Die Coronavirus-Krankheit 19 (COVID-19) verursacht durch das Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), stellt eine enorme, international höchst relevante Gesundheitsnotlage dar.¹⁻⁸ Das Virus trat erstmalig im November 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan der Provinz Hubei auf.⁹ Seitdem verzeichnete SARS-CoV-2 eine rapide globale Ausbreitung und erreichte am 27.01.2020 auch Deutschland.¹⁰ Der erste deutsche infizierte und an COVID-19 erkrankte Mann meldete seine Erkrankung im Landkreis Starnberg in Bayern.¹⁰ Neben Deutschland meldeten auch viele andere Staaten bereits Anfang des Jahres 2020 Infektionen mit SARS-CoV-2 und einer daraus resultierenden Coronavirus-Krankheit.¹¹ Am 11.03.2020 erklärte der Chef der Weltgesundheitsorganisation, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, in einer Rede COVID-19 offiziell als Pandemie, da das Virus zu diesem Zeitpunkt bereits 114 Länder erreicht hatte und insgesamt mehr als 118.000 Fälle und 4291 Todesfälle auf der ganzen Welt gemeldet worden waren.¹²

Einer der ersten in den Medien viral gegangenen Todesfälle stellte der eines chinesischen Ophthalmologen aus Wuhan dar.¹³ Er war einer der ersten gemeldeten durch COVID-19 verstorbenen Personen und berichtete noch vor seinem Tod, sich durch einen asymptomatischen Glaukom-Patienten infiziert zu haben.¹³ Diese Studie befasst sich mit dem Thema der asymptomatischen Übertragung von SARS-CoV-2 über die Augenoberfläche und ob diese eine besonderes Infektionsrisiko für Ophthalmologinnen und Ophthalmologen und anderes medizinisches Personal in einer Augenklinik darstellen kann.¹

2.1.2. Epidemiologische Lage im Studienzeitraum

Der tägliche Lagebericht des Robert Koch-Instituts meldete für den Beginn des Studienzeitraums (22.04.2020) in Deutschland eine kumulative Anzahl von 145.694 laborbestätigten COVID-19-Fällen in Deutschland, darunter 4.879 Personen, welche mit oder an der Krankheit verstarben.¹⁴ Am letzten Tag der Studie (11.07.2020) waren es kumulativ 198.556 laborbestätigte Infektionen und 9.060 Todesfälle (4,6%).¹⁵ Das Land Nordrhein-Westfalen (NRW) verzeichnete innerhalb des Zeitraumes vom 22.04.2020-11.07.2020 insgesamt 14.603 Neuinfektionen und 740 Todesfälle.^{14,15} Damit zählte es im deutschlandweiten Vergleich zu einem der am stärksten von COVID-19 betroffenen Gebiete^{14,15}. Die durchschnittliche 7-Tages-Inzidenz von NRW betrug am 22.04.2020 20,4 pro 100.000 Einwohner und 5,2 am 11.07.2020.¹⁶ Bis heute (07/2022) wurden in NRW kumuliert 5.960.008 Fälle gemeldet.¹⁶

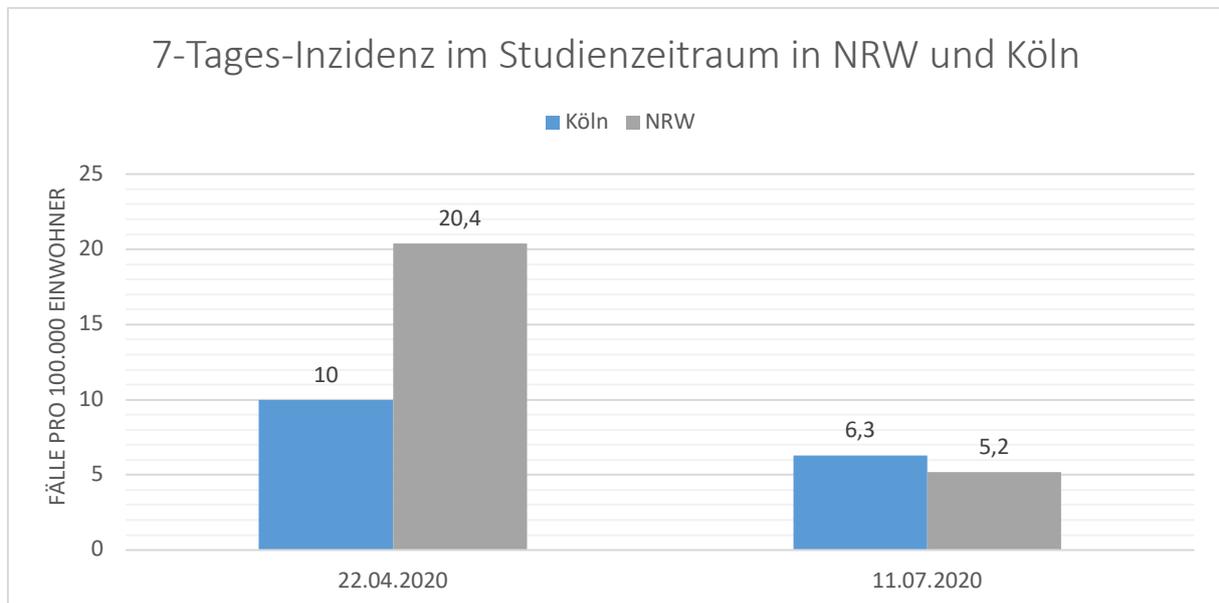
Abbildung. 1: Entwicklung der Fallzahlen im Studienzeitraum in NRW und Deutschland. Quelle: Daten aus dem täglichen Lagebericht des Robert Koch-Instituts vom 22.04.2020 und vom 11.07.2020^{14,15}



Die Stadt Köln zählt die meisten Einwohner in NRW.¹⁷ Durch ihre hohe Bevölkerungsdichte ist sie ein von COVID-19 stark betroffenes Gebiet. Kumulativ verzeichnete die Stadt bis heute (07/2022) 392.230 COVID-19-Fälle.¹⁶ Über den Studienzeitraum wurden der Stadt Köln insgesamt ungefähr 508 Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 und 10 Todesfälle, welche mit oder an COVID-19 verstorben waren, gemeldet.^{16,18} Zu Beginn der Studie, am 22.04.2020, lag der

7-Tages-Inzidenzwert von Köln bei 10,0 pro 100.000 Einwohner.¹⁶ Am letzten Tag des Studienzeitraums, am 11.07.2020, lag die 7-Tages-Inzidenz bei 6,3.¹⁶

Abbildung. 2: 7-Tages-Inzidenz in NRW und Köln am ersten und letzten Tag des Studienzeitraumes. Quelle: Daten von der Webseite des Landesentrums für Gesundheit Nordrhein-Westfalen, 2020¹⁶



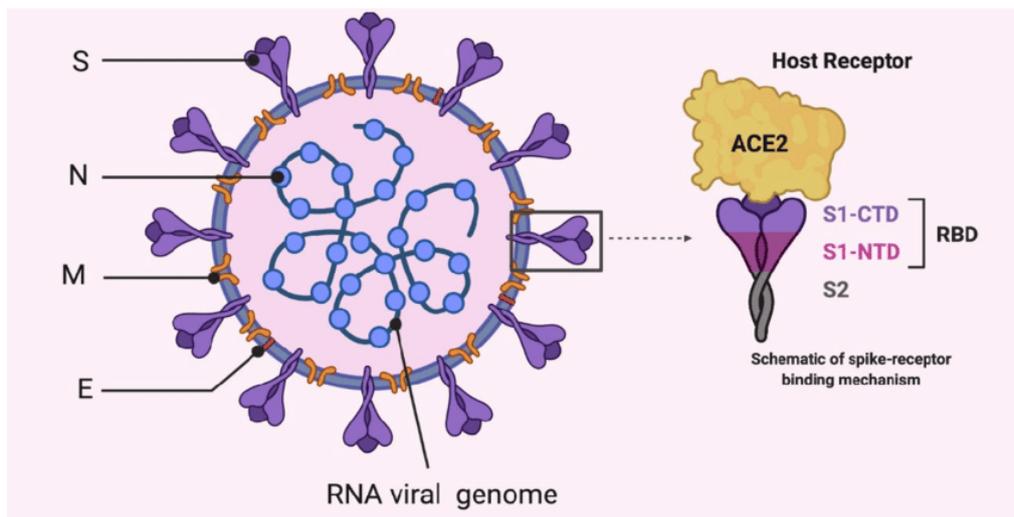
2.2 SARS-CoV-2

2.2.1. Coronaviren

Coronaviren (Gruppe der Coronaviridae) sind membranumhüllte RNA-Viren.^{19,20} Sie zeichnen sich durch ihre Form aus, welche unter dem Elektronenmikroskop durch spezielle Glykoproteine, die sogenannten Spikes oder Peplomere (S-Protein Trimere), als Krone imponiert.^{19,21-23} Die Viren haben einen ungefähren Durchmesser von 80-120 nm²⁴. Coronavirus-Genome bestehen aus einzelsträngiger positive-sense RNA ((+)ssRNA), welche ca. 30 Kilobasenpaare lang ist und somit zu den größten bekannten RNA-Strängen gehört²⁵. Das Nucleoprotein (N) gehört zu den Strukturproteinen im Virion und liegt im Komplex mit der RNA vor.²⁶ Gemeinsam bilden sie das Nukleokapsid und werden von einer lipidhaltigen Membran umhüllt.²⁶ Drei weitere Strukturproteine sind in der Membran der Viren verankert.^{20,24,26} Es handelt sich um Membranproteine (M), Envelope-Proteine (E) und Spike-Proteine (S). Alle Proteine übernehmen verschiedene Funktionen im Virion.²⁶ M-Proteine sind die im Virion am häufigsten exprimierten Proteine und sorgen für die Membrankrümmung und die Flexibilität des Virions.^{26,27} E-Proteine werden weniger häufig exprimiert.²⁶ Es gibt verschiedene Theorien über die genaue Funktion der E-Proteine, zum Beispiel konnte unter

anderem ein Zusammenhang zwischen Ihnen und der Pathogenität eines Virions hergestellt werden.^{26,28} S-Proteine sind die größten der Membran aufsitzenden Strukturproteine und verleihen den Coronaviren ihre typische Form.^{22,23,26} Durch ihre S1- Untereinheit, der Receptor-Binding-Domain (RBD) wird den Viren die Bindung an die ACE-2-Rezeptoren in der Wirtszelle ermöglicht.(s.Abb.3)^{20,29}.Eine zweite Untereinheit (S2) sorgt im Anschluss dafür, dass die Virushülle mit der Zellmembran der Wirtszelle verschmilzt.^{20,29}

Abbildung. 3: Struktur eines Coronavirus und des ACE2-Rezeptors der Wirtszelle. Quelle: Mahmood, Z. et.al.,2020²⁹



Derzeit sind 7 humanpathogene Coronaviren bekannt, welche sich in Alpha- oder Beta-Coronaviren unterscheiden lassen²¹. Zu den Alpha-Coronaviren gehören die Viren HCoV-229E und HCoV-NL63, zu den Beta-Coronaviren H-CoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2.²⁰ Die Spezies HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 und HCoV-OC43 liegen momentan in endemischer Form vor.²⁰ In der Regel verursachen Coronaviren vor allem saisonal in den Wintermonaten leichte bis mittelschwere respiratorische Erkrankungen, in einigen Fällen können sie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe verursachen.²¹ In der Geschichte der Coronaviren kam es aber bereits zur Bildung von Erregern, die starke Pneumonien und schwere akute respiratorische Syndrome (SARS) hervorrufen können.²¹ Insbesondere bei Personen mit Vorerkrankungen, welche z.B. zur Immunsuppression führen, oder im frühen Kindesalter kann eine Infektion durch Coronaviren teilweise tödlich verlaufen.^{20,21} Das SARS-Coronavirus in 2003 sowie das MERS-Coronavirus in 2012 gingen bereits in der Vergangenheit mit einer ungewöhnlich hohen Pathogenität und Letalität einher.²¹ SARS-CoV und MERS-CoV zirkulieren im Gegensatz zu den anderen Coronaviren erst seit Anfang des 21. Jahrhunderts,³⁰ SARS-CoV-2 als neueste Spezies seit

Ende 2019. Alle bis heute bekannten humanpathogenen Coronaviren sind zoologischer Abstammung.³⁰ SARS-CoV, MERS-CoV und auch SARS-CoV-2 wurden von Fledermäusen auf den Menschen übertragen.^{30,31}

Abbildung 4: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INM1). Elektronenmikroskopie. Ultradünnschnitt durch eine Verozelle mit Viruspartikeln auf der Oberfläche. Maßstab 100 nm. Quelle: Tobias Hoffmann, Robert Koch-Institut (RKI), 2020³²

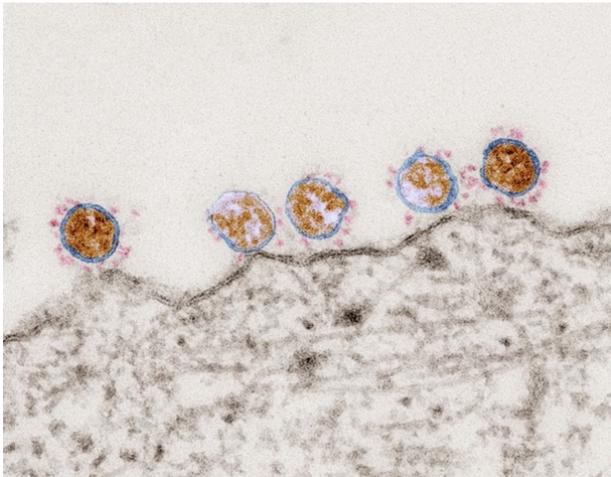
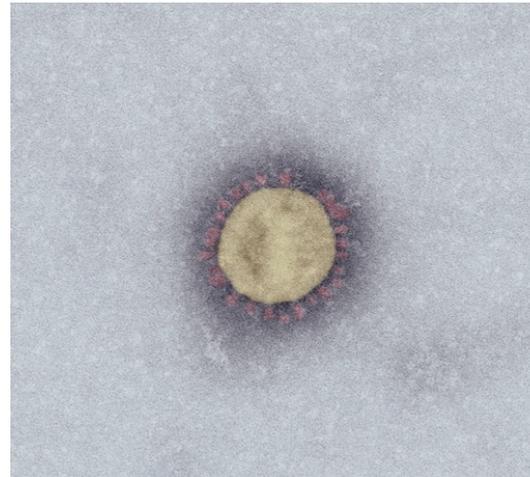


Abbildung 5: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INM1). Elektronenmikroskopie, Negativkontrastierung (PTA). Maßstab: 100 nm. Quelle: Robert Koch-Institut (RKI), 2020³²



2.2.2. ACE2 als viraler Eingangsrezeptor

Das Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2) besteht aus 805 Aminosäuren.³³ Im Organismus lässt es sich zu einem geringen Teil in gelöster Form im Blutkreislauf nachweisen (sACE2).³³ Zum Großteil findet es sich jedoch in Zellmembranen und besitzt einen transmembranen Anker sowie eine extrazelluläre Domäne (mACE2).³³ Physiologisch erfüllt ACE2 einige wichtige Funktionen im Körper. Es ist beispielsweise ein wichtiger Baustein im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), indem es Angiotensin I in Angiotensin II spaltet, welches eine vasokonstriktorische Wirkung hat und weitere hormonelle Reaktionen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks in Gang setzt. Allerdings spielt ACE2 auch bei der Infektion mit bestimmten Viren eine entscheidende Rolle. Es diente sowohl bei der Übertragung von SARS-CoV als auch heute bei der Übertragung von SARS-CoV-2 als viraler Eingangsrezeptor in die Wirtszellen.³¹ Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 bindet sich das Spike-Protein eines jeden Virions mit seiner RBD an den N-Terminus im Enzym³⁴ und gelangt so in den Organismus seines Wirtes (s.Abb.2).²⁹ Einige Studien zeigen, dass ACE2 in der Lunge und im Atemwegstrakt eigentlich nur in sehr geringen Mengen exprimiert wird.^{35,36} Laut

diesen Studien liegt es zum größten Teil im Gastrointestinaltrakt, der Niere, dem Urogenitalsystem sowie im Herzmuskel (und weiteren) vor.³⁵ Dies könnte erklären, warum Beschwerden in jenen Organen, während einer COVID-19-Infektion auftreten können.³⁷ Dass im Rahmen einer COVID-19 Infektion die Hauptsymptomatik im Respirationstrakt vorliegt und die Expression von ACE2 dort bei einer Infektion vermehrt stattfindet, könnte daran liegen, dass Entzündungszellen wie Cytokine (z.B. Interferone) eine weitere Expression des Enzyms induzieren.³³ Bei einer Infektion herrscht somit besonders in den Epithelzellen der Trachea, Bronchien, deren serösen Drüsen und in den Alveolen eine hohe Dichte des Enzyms.^{38,39} Ebenso an der Aufnahme von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle beteiligt ist die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2). Sie wird ebenfalls im Atemwegstrakt des menschlichen Organismus exprimiert und sorgt im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion durch proteolytische Spaltung für die transmembrane Fusion des Virus mit seiner Wirtszelle.^{20,29} Studien zeigen, dass sich ACE2 und TMPRSS2 auch auf der Augenoberfläche finden lassen.⁴⁰⁻⁴² Während sich der größte Anteil von ACE2 unter dem Epithel der Augenoberfläche befindet, konnten die Enzyme ebenso auf Cornea- und Bindehautzellen detektiert werden.^{13,42} Daher könnte die Augenoberfläche eine mögliche Eintrittspforte und Transmissionsroute für SARS-CoV-2 darstellen.^{1,41,42}

2.2.3. Virusvarianten

Im Zeitraum von November 2019 bis Juni 2022 ließen sich bereits mehrere Varianten von SARS-CoV-2 beobachten. Eine neue Variante entsteht durch den punktuellen Austausch von Aminosäuren an viralen Proteinen.⁴³ Der Austausch von Asparaginsäure (D) zu Glycin (G) an 614. Stelle der Aminosäurekette (D614G) ist die am weitesten verbreitete Mutation und kommt in allen bis heute aufgetretenen Varianten vor.⁴³ Seit Juni 2020 lässt sich die D614G-Mutation durch ihren Fitnessvorteil in nahezu allen COVID-Proben nachweisen und bildet heute die dominanteste Form des Virus.⁴⁴ Bei Virionen mit der D614G-Mutation lässt sich eine Konformitätsänderung der Spike-Proteine im Gegensatz zum Wildtyp finden, welche zu einer höheren ACE2-Affinität führt.⁴⁵ Dies impliziert eine erhöhte Transmissionsrate und äußert sich zusätzlich in niedrigeren Cycle Threshold-Werten (CT-Wert), also einer höheren Viruslast.^{44,45} Dennoch konnte bewiesen werden, dass die erhöhte Viruslast und die schnellere Transmission zu keiner erhöhten Pathogenität der Virusvariante im Gegensatz zum Wildtyp führt.⁴⁴ Neben dem Aminosäureaustausch D614G liegen in jeder Variante noch weitere, individuelle Veränderungen vor.⁴³ Ein Austausch von Aminosäuren, welcher sich über mehrere Varianten hinweg durchsetzt und die Variante phänotypisch stark verändern könnte, sodass beispielsweise Impfstoffe nicht mehr wirken oder die Antikörperlevel nicht mehr ausreichen, werden streng beobachtet.⁴⁴ Um solche Varianten zu gliedern und das tatsächliche Risiko für

die Gesellschaft zu ermitteln, hat die WHO seit Mai 2021 ihre Einteilung in „Variant Of Concern“ (VOC), „Variant Of Interest“ (VOI) und „Variant Under Monitoring“ (VUM) eingeführt.⁴³ In dieser Einteilung werden die Varianten nach dem griechischen Alphabet benannt und den jeweiligen Kategorien VOC, VOI oder VUM zugeordnet.^{43,46} Die Benennung nach dem griechischen Alphabet vereinfacht die allgemeine Verständlichkeit und betont nicht den Herkunftsort der jeweiligen Variante.⁴⁶ Die SARS-CoV-2- Variante, die zuallererst in Wuhan auftrat, wird heute als Index-Variante oder als Wildtyp bezeichnet.^{43,47} Als VOI werden alle SARS-Cov-2- Varianten mit genetischen und phänotypischen Veränderungen bezeichnet, welche möglicherweise Faktoren wie die Transmission oder die Gravität der Erkrankung beeinflussen können, sowie wahrscheinlich eine Resistenz gegenüber aktueller Schutz- und Therapiemaßnahmen aufweisen werden.⁴³ Außerdem beeinflussen VOI die epidemiologische Lage mehrerer Länder und führen zu erhöhten Fallzahlen.⁴³ Sie stellen ein globales Risiko zur Verschärfung der Pandemie dar.⁴³ VOC hingegen weisen bereits bewiesenermaßen eins oder mehrere dieser Kriterien auf. Sie verfügen über eine höhere Virulenz und/oder verstärkte Transmissionsraten und/oder verschlechterte Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten.⁴³ Außerdem können sie gegen Impfstoffe resistent sein.⁴³ VUM stellen nicht klar definierbare Risiken in der Zukunft dar und stehen daher unter strenger Beobachtung.⁴³ Aktuell (07/2022) gibt es laut WHO keine VOI und auch keine VUM.⁴³ In der Vergangenheit aufgetretene VOI, im Folgenden mit erstmaligem Dokumentationsort- und Datum, umfassten die Varianten Epsilon (USA 03/2020), Zeta (Brasilien 04/2022), Eta (verschiedene Länder 12/2020), Theta (Philippinen 01/2021), Iota (USA, 11/2020), Kappa (Indien 10/2020), Lambda (Peru 12/2020) und Mu (Columbien 01/2021).⁴³ Bereits aufgetretene VOC umfassen die Varianten Alpha (Großbritannien 09/2020), Beta (Südafrika 05/2020), Gamma (Brasilien 11/2020), Delta (Indien 10/2022) sowie Omikron (verschiedene Länder 11/2021).⁴³ Jeweilige Untervarianten einer VOC können innerhalb ihrer Klassifizierung näher als VOC-LUM, welche weiterer Beobachtung unterliegen, gegliedert werden.⁴³ VOC-LUM der Omikron-Variante (BA.4, BA.5, BA.2.12.1, BA.2.9.1, BA.2.11, BA.2.13) werden beispielsweise so lange unter dem Oberbegriff Omikron gelistet, bis ihre Eigenschaften sich grundlegend von denen ihrer zugehörigen VOC unterscheiden.⁴³

2.3 COVID-19

2.3.1. Transmission und Pathogenese

SARS-CoV-2 wird von Mensch zu Mensch, überwiegend durch respiratorischen Tröpfchen-Auswurf oder direkten Kontakt mit infizierten Personen, weniger häufig durch Schmierinfektionen übertragen.^{1,4,6-8} Dabei kann es sowohl asymptomatisch als auch

präsymptomatisch oder symptomatisch übertragen werden.⁴⁷ Der häufigste Übertragungsweg geschieht durch symptomatische oder präsymptomatische Personen.^{48,49} Eine eher untergeordnete Rolle spielen Infektionen durch Personen, die zwar infektiös, jedoch völlig symptomfrei sind, also solche, wie sie in dieser Studie untersucht wurden. Laut einer australischen Metaanalyse aus 2020 ist das Risiko einer asymptomatischen Übertragung von SARS-CoV-2 um 42% geringer als bei einer symptomatischen Übertragung des Virus.⁵⁰ Der überwiegende Anteil der Infektionen geschieht durch respiratorischen Tröpfchen-Auswurf virushaltiger Partikel infizierter und erkrankter Personen und die Einatmung jener Partikel durch Andere.⁵¹ Dies geschieht am häufigsten durch direkten, ungeschützten Kontakt ohne Mund-Nasen-Bedeckung mit infizierten Personen durch einfaches Atmen, lautes Sprechen oder Schreien, Husten oder Niesen.^{51,52} Daher empfiehlt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in Deutschland einen Mindestabstand von 1,5m einzuhalten.⁵³ In kleinen oder schlecht durchlüfteten Räumen besteht vor allem die Gefahr durch eine Infektion durch Aerosole, welche je nach Größe nur sehr langsam sedimentieren.⁵¹ Aerosole werden mit der Atemluft ausgeschieden. Dies geschieht beispielsweise durch das Sprechen, Husten oder Niesen. Beim Sprechen, Singen oder Schreien hat die gesprochene Lautstärke einen großen Einfluss auf die Menge der Aerosolausscheidung.⁵⁴ Beim Husten und Niesen kommt es neben einer vermehrten Aerosolausscheidung zusätzlich zu einer Ausscheidung deutlich größerer Partikel.⁵⁵ Daher kann es in geschlossenen Räumen sein, dass die vorgeschriebenen Mindestabstände nicht mehr gültig sind.^{47,56} Hier ist es wichtig, dass für genügend Luftzirkulation gesorgt wird.⁵⁷ Auch die Infektion durch kontaminierte Oberflächen ist möglich. Eine Studie zeigt, dass sich SARS-CoV-2 unter Laborbedingungen theoretisch bis zu 72 Stunden auf bestimmten Oberflächen wie Plastik oder rostfreiem Stahl halten kann.⁵⁸ Ein weiterer möglicher Übertragungsweg besteht über den Eintritt durch die Konjunktiven. Auf diesen spezifischen Infektionsweg wird im Kapitel 2.3.2 weiter eingegangen.

Um die Bevölkerung für die Transmissionswege zu sensibilisieren und Infektionswege zu unterbinden wurde im Jahr 2020 die AHA-Regel als Orientierung eingeführt. Sie erinnert daran, Abstand (A) zu halten (1,5m), Hygienemaßnahmen (H) zu beachten und im Alltag (A) eine Maske zu tragen.⁵³ Später wurde sie zur AHA+L+A-Regel erweitert, welche zusätzlich an das regelmäßige Lüften (L) sowie die Benutzung der Corona-Warnapp (A) erinnern soll.⁵³

Studien zeigen jedoch auch, dass das Risiko sich zu infizieren zwischen Personen unterschiedlicher Blutgruppen und Rhesusfaktoren variieren kann. Bereits in einem frühen Stadium der Pandemie wurde in einer kanadischen Bevölkerungsstudie mit über 200.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern herausgefunden, dass Trägerinnen und Träger der Blutgruppe 0 sowie auch Personen mit einem negativen Rhesusfaktor sich weniger häufig mit

SARS-Cov-2 infizieren und im Falle einer Infektion mildere Verläufe aufweisen als Trägerinnen und Träger anderer Blutgruppen oder Rhesus-positive Personen.⁵⁹

Ein wichtiger Indikator hinsichtlich der Entwicklung der Pandemie ist der sogenannte R-Wert oder die Reproduktionszahl R. Er gibt an, wie viele weitere Personen eine mit COVID-19 infizierte Person im Durchschnitt ansteckt und gibt somit z.B. Auskunft über die Pathogenität der jeweiligen Virusvariante oder auch über die Wirksamkeit von verschiedenen gesetzlichen Beschlüssen zur Eindämmung der Pandemie.⁶⁰

2.3.2. Symptome, Krankheitsverlauf und Langzeitfolgen

Bei einer COVID-19-Erkrankung kann es zur Ausprägung unterschiedlicher Symptome kommen. Einige Infizierte erleben die Infektion völlig symptomfrei, andere entwickeln schwere Pneumonien, welche bis zum Tod hinführen können.⁴⁷ Zu denen am häufigsten genannten Symptomen gehören laut Aussage des Robert Koch- Instituts in Deutschland Husten, Fieber und Schnupfen, sowie in 19% der Fälle eine Störung des Geschmacks- und Geruchssinns.⁴⁷ Weitere mögliche Symptome umfassen „Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, (...).“⁴⁷ Einige COVID-19- Patienten entwickeln zudem eine unspezifische Konjunktivitis.^{1,8,42,47,61-64} Weitere milde okuläre Symptome können beispielsweise ein brennendes Gefühl, Epiphora oder Rötungen sein.⁶¹ Im Rahmen der Weiterentwicklung des Virus haben sich auch die Symptome und Krankheitsverläufe der Coronaviruskrankheit verändert. So wurde beispielsweise bei der Omikron-Variante beobachtet, dass bei dieser ein Geruchs- und Geschmacksverlust deutlich seltener vorkommt als bei der Delta-Variante, jedoch Heiserkeit und Halsschmerzen deutlich prävalenter sind.⁶⁵ Ein Krankheitsverlauf von COVID-19 ist dennoch sehr individuell und hängt maßgeblich von verschiedenen Risikofaktoren ab. Ältere Patientinnen und Patienten mit Vorerkrankungen leiden häufiger an einem schweren Verlauf und entwickeln beispielsweise häufiger ein ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), welches beatmungspflichtig ist.⁶⁶⁻⁶⁹ Auch weit verbreitete Vorerkrankungen wie Hypertonie, Herz-Kreislaufkrankungen, Hypercholesterinämie oder Diabetes Typ 2 können schwere Verläufe der Krankheit begünstigen.^{70,71} Liegt ein ARDS vor, werden die Patienten auf der Intensivstation mechanisch beatmet.⁶⁶ Ein kleinerer Anteil dieser Patienten muss bei besonders schwerem Verlauf über eine extrapulmonale Membranoxygenierung (ECMO) beatmet werden.^{66,72} Patienten, welche sich auf der Intensivstation befinden und eine solche Sauerstoffbehandlung benötigten, weisen eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate von ca. 30-45% auf.^{72,73}

Es lässt sich beobachten, dass sich SARS-CoV-2 zwar überwiegend, aber nicht nur in der Lunge zu manifestieren scheint. Andere Organgruppen, welche ebenfalls eine erhöhte Anzahl an ACE-2-Rezeptoren besitzen, können sich ebenfalls als Manifestationsorte der Krankheit erweisen.^{35,37,52} Neben pulmonalen Erkrankungen kann ein COVID-19-Krankheitsverlauf auch neurologische, gastrointestinale sowie Herz-Kreislauf-Symptome und -Erkrankungen verursachen. Ebenso können dermatologische Manifestationen, Blutgerinnungsstörungen, Nierenerkrankungen oder das sogenannte Hyperinflammationssyndrom auftreten.^{52,74} In der Ophthalmologie lässt sich beobachten, dass einige Patienten eine unspezifische Konjunktivitis während einer COVID-19-Erkrankung erleiden.^{1,8,42,47,61-64}

Langzeitfolgen, auch „Long-COVID“ genannt, nach einer COVID-19-Erkrankung sind im Laufe der Pandemie zu einem immer wichtigeren Thema geworden. Von Long-COVID oder einem post-COVID-Syndrom spricht man dann, wenn Patienten 12 Wochen nach einer durchlebten Infektion noch immer Symptome vorweisen, die mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen oder anderweitige Auswirkungen der Erkrankung verspüren.^{75,76} Studien zu Long-COVID beziehen sich meist auf hospitalisierte Patientinnen und Patienten.^{75,77} In vielen Fällen stellt die Gravität des vergangenen Krankheitsverlaufes innerhalb dieser Gruppe nicht in Korrelation mit einem post-COVID-Syndrom.⁷⁵ Symptome wie chronische Erschöpfung, anhaltende Atemnot, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen oder die Persistenz des Verlusts von Geschmacks- und Geruchssinn wurden am häufigsten von Patienten mit Long-COVID berichtet.^{75,77} Einem Bericht des US-amerikanischen „National Institute for Health Research“ (NIHR) zufolge sollte „Long-COVID“ allerdings nicht auf einzelne Symptome beschränkt werden, sondern sollte als dynamisches und vor allem individuelles Problem verstanden werden.⁷⁸

2.3.3. Diagnostik: Direkte Nachweisverfahren von SARS-CoV-2

In unserer Studie wurden Abstriche aus dem Nasopharynx und bilaterale Konjunktiva-Abstriche der unteren Augenlider vorgenommen und anschließend mittels RT-PCR ausgewertet. PCR-Tests werden im Labor mit einem Zeitaufwand von ca. ein bis zwei Stunden ausgewertet.⁷⁹ Es gibt verschiedene Formen der PCR, welche sich alle in gewissem Maße in Durchführung und Funktion unterscheiden.⁸⁰ Bei der klassischen PCR werden die DNA-Fragmente der Ursprungsprobe bei ca. 95°C zunächst denaturiert, sodass sie in Einzelsträngen vorliegen.⁸¹ Im zweiten Schritt, dem sogenannten „Annealing“ werden bei ca. 35°C-60°C Primer an die Einzelstränge des DNA-Fragments gesetzt.⁸¹ Anschließend werden die Einzelstränge bei ca. 72°C durch eine thermostabile DNA-Polymerase (Taq-Polymerase) amplifiziert.⁸¹ Mit jeder weiteren Durchführung kann so die Menge an Ursprungs-DNA exponentiell vervielfacht

werden.⁸¹ Da Viren ihre Erbinformation in Form von RNA in sich tragen, können Sie nur durch RT-PCR nachgewiesen werden.⁷⁹ Die Reverse Transkriptase kann virale RNA in cDNA (complementary DNA) umschreiben.⁸⁰ Anschließend kann diese im Rahmen der herkömmlichen PCR amplifiziert werden.⁷⁹ Eine weitere Form der PCR ist die qPCR (real-time PCR / quantitative PCR / quantitative real-time PCR). Durch qPCR kann eine genaue Menge an DNA amplifiziert werden.⁸⁰ Nach jedem Vervielfältigungszyklus kann mittels Fluoreszenztechnik die Menge der entstandenen DNA in Echtzeit gemessen und sichtbar gemacht werden.⁸⁰ RT-qPCR (Reverse Transkriptase-Quantitative Polymerase-Chain-Reaction) kombiniert die Verfahren von RT-PCR und qPCR.⁸⁰ Auch dieses Verfahren nutzt eine Fluoreszenztechnik.⁷⁹ Hierbei wird zunächst die durch das Teststäbchen aufgenommene virale RNA mittels Reverser Transkriptase in cDNA umgeschrieben und anschließend durch eine Taq-Polymerase amplifiziert.⁷⁹ Auch hier kann nach jedem Vervielfältigungsszyklus die genaue Menge der entstandenen DNA mittels Fluoreszenztechnik ermittelt werden.⁷⁹

Auch der CT-Wert spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der COVID-19-Diagnostik. Er sagt aus, nach wie vielen PCR-Zyklen das Virus über einen Schwellenwert hinaus nachgewiesen werden konnte.⁸² Ein niedriger CT-Wert deutet demnach auf eine größere Menge viraler RNA in der Ursprungprobe hin und könnte auf eine höhere Viruslast schließen lassen.^{82,83} Damit auch neue SARS-CoV-2-Varianten in den Laboren erkannt werden können, ist es wichtig, dass sich alle Labore an die Coronavirus-Surveillanceverordnung (CorSurV) halten und regelmäßig positive Proben zur Vollgenomsequenzierung eingesandt werden.^{84,85}

Ein weiteres wichtiges Nachweisverfahren von COVID-19 sind Antigentests. Auch hier wird üblicherweise das Probenmaterial in Form von Abstrichen aus den oberen Atemwegen entnommen. Antigentests, oder auch Schnelltests genannt, liefern in unter 30 Minuten ein infiziert/nicht infiziert Ergebnis auf einer entsprechenden Testcassette.^{86,87} Mittels eines „Lateral-Flow“-Tests (eng. „Lateral flow immunochromatographic assay“) können hierbei virale Proteine (Antigene) in den entnommenen Proben identifiziert werden.⁸⁸ Die in den Proben enthaltenen Antigene binden sich an farblich markierte Antikörper auf dem Teststreifen und können so sichtbar gemacht werden.⁸⁸ Im Vergleich zu PCR-Tests haben Antigentests gerade im frühen Stadium einer SARS-CoV-2-Infektion eine geringere Sensitivität.⁸⁸ Sie liefern jedoch schnelle Ergebnisse und sind eine kostengünstige Alternative zu PCR-Tests.⁸⁹ Im Verdachtsfall können Antigentests als erster Schritt über eine potenzielle Infektion Auskunft geben oder im Rahmen der Kontaktverfolgung eingesetzt werden.⁸⁹

2.3.4. Therapie

Während zu Beginn der Pandemie nur wenige bis keine vielversprechenden Therapiemöglichkeiten aufgrund der nicht ausgereiften Studienlage für die neuartige Krankheit vorlagen, gibt es heute viele evidenzbasierte Ansätze für die Therapie von COVID-19. In Deutschland wurde eine S3-Leitlinie veröffentlicht, welche sich auf die stationäre Therapie von COVID-19-Patienten konzentriert.⁹⁰ Je nach Krankheitsstadium und Gravidität der Erkrankung werden in dieser verschiedene, zum Teil bereits bestehende Medikamente (z.T. „Off Label“) empfohlen und eingeordnet.⁹⁰ Von der Anwendung des immunmodulierenden Medikaments Dexamethason wird in der Leitlinie beispielsweise in der frühen Phase einer Infektion sowie bei nicht beatmungspflichtigen hospitalisierten Patienten klar abgeraten.⁹⁰ Beatmungspflichtigen Patienten wird eine Behandlung mit Dexamethason im Gegensatz dazu stark empfohlen, da es die Sterblichkeitsrate senken kann.^{90,91}

Seit dem 12.11.2021 ist in der europäischen Union außerdem die Therapie im Frühstadium der Krankheit durch ausgewählte monoklonale Antikörper zugelassen.⁴⁷ Diese ist besonders für geimpfte sowie ungeimpfte Risikogruppen und geimpfte Personen, bei welchen der Verdacht auf ein unzureichendes Impfansprechen vorliegt, beispielsweise durch Immunsuppression, vorgesehen.⁴⁷ Die Kombination der Antikörper Casirivimab und Imdevimab richtet sich gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 und kann so in der Frühphase der Infektion, maximal 7 Tage nach Symptombeginn, positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf nehmen und vor einer Hospitalisierung schützen.⁴⁷

Seit dem 25.02.2022 kann außerdem das Arzneimittel Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) ärztlich verordnet werden.⁹² Es gehört der pharmakotherapeutischen Gruppe der antiviralen Mittel zur systemischen Anwendung und den Proteasehemmern an und kann bei Erwachsenen, welche einer Risikogruppe angehören und an COVID-19 erkrankt sind, aber keine externe Sauerstoffzufuhr benötigen, angewendet werden.⁹² Paxlovid sollte dabei so schnell wie möglich nach der Diagnose oder innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn verabreicht werden.⁹² Der Wirkstoff Nirmatrelvir wirkt dabei als peptidomimetischer Inhibitor der Hauptprotease (Mpro) von SARS-CoV-2, welcher eine Virusreplikation verhindert.⁹² Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und erhöht somit dessen Plasmakonzentration.⁹²

An COVID-19 erkrankte Personen, die keiner Risikogruppe angehören und deren Krankheitsverläufe keine Hospitalisierung zur Folge haben, können meist mit symptomorientierter Medikation in Absprache mit dem betreuenden Allgemeinmediziner während der häuslichen Isolation behandelt werden.⁹³

2.3.5. Impfungen

In Deutschland wurde am 26.12.2020 zum ersten Mal gegen Covid-19 geimpft.⁴⁷ Bislang sind 6 Impfstoffe gegen Covid-19 in der Europäischen Union zugelassen und auf dem Markt.⁹⁴ Der erste Impfstoff, welcher in Deutschland zugelassen und verabreicht wurde war der mRNA-Impfstoff „Comirnaty“ der Firma BioNTech (Zulassung 21.12.2020).⁹⁴ Ein weiterer mRNA Impfstoff (Zulassung 06.01.2021) ist der Impfstoff „Spikevax“ der Firma Moderna Biotech Spain.⁹⁴ Beide Impfstoffe enthalten nukleosid-modifizierte, nicht replikationsfähige mRNA.^{95,96} Diese codiert für eine modifizierte (stabilere) Variante des Spike-Proteins von SARS-CoV-2.⁹⁵⁻⁹⁷ Die mRNA ist dabei in lipidhaltigen Nanopartikeln verpackt und kann nach der intramuskulären Injektion die Zellen gut durchdringen und wird nicht so schnell abgebaut.⁹⁵⁻⁹⁷ Anschließend wird die mRNA in den Zellen freigesetzt, abgelesen und das Spike-Protein vorübergehend ausgebildet und auf der Zelloberfläche präsentiert.⁹⁵⁻⁹⁷ Daraufhin bildet der Körper Antikörper gegen das Spike-Protein und kann im Falle einer tatsächlichen Infektion mit SARS-CoV-2 einen Krankheitsausbruch verhindern oder den Verlauf abschwächen.⁹⁵⁻⁹⁷ Neben den beiden mRNA-Impfstoffen sind auch Impfstoffe mit anderen Wirkmechanismen auf dem Markt. Bei den Impfstoffen „Jcovden“ der Firma Janssen-Cilag (Zulassung 11.03.2021) und „Vaxzevria“ der Firma AstraZeneca (Zulassung 29.01.2021) handelt es sich um sogenannte Vektorimpfstoffe.⁹⁴ Beide Impfstoffe enthalten unterschiedliche rekombinante und replikationsunfähige Adenoviren.^{98,99} Sie enthalten DNA, welche für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 codiert.^{98,99} Diese DNA tritt extrachromosomal in den Zellkern der Zellen ein und wird dort zu mRNA umgeschrieben und wieder aus dem Zellkern hinaus transportiert. Anschließend kann im Rahmen der Proteinsynthese das Spike-Protein ausgebildet werden und auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Daraufhin können Antikörper ausgebildet werden, welche vor einer COVID-19-Infektion schützen.^{98,99} Der Impfstoff „Novavax“ der Firma Novavax ist ein proteinbasierter Impfstoff (Zulassung 20.12.2021).⁹⁴ Er enthält rekombinante und gereinigte Spike-Proteine von SARS-CoV-2, also echte Virusbestandteile.¹⁰⁰ Diesen wird im Rahmen der Impfstoffherstellung das von Novavax entwickelte Adjuvans „Matrix M“ beigefügt.¹⁰⁰ Dieses soll die Zellen der angeborenen Immunabwehr aktivieren und so die Immunantwort auf die Präsentation des Spike-Proteins verstärken.¹⁰⁰ Nach erfolgter Injektion werden Antikörper gebildet, welche vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 schützen.¹⁰⁰ Der am jüngsten zugelassene Impfstoff namens „COVID-19-Vaccine Valneva“ ist ein inaktiver und adjuvantierter Ganzvirusimpfstoff (Zulassung 24.06.2022).⁹⁴ Der neue Ganzvirusimpfstoff beinhaltet komplette, gereinigte und zur Vermehrung unfähig gemachte Coronaviren (Wuhan strain hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020), welche auf Vero-Zellen gezüchtet wurden und mit einem Adjuvans versehen wurden.¹⁰¹ Die Virionen verfügen über intakte Spike-Proteine, sind allerdings nicht replikationsfähig.¹⁰¹ Nach

Injektion wird so eine komplexe Immunantwort eingeleitet, welche durch das Adjuvans verstärkt wird und neben den Spike-Proteinen auch gegen andere Strukturproteine von SARS-CoV-2 Antikörper bilden kann.¹⁰¹

Die rasche Entwicklung und der frühe Einsatz von Impfstoffen im Rahmen der COVID-19-Pandemie hat innerhalb Deutschlands, aber auch international sowohl gesellschaftlich als auch politisch eine große Debatte erzeugt. Mit dem Blick auf Deutschland spiegelt sich dies unter anderem in der Impfquote wider.¹⁰² Laut dem Impfdashboard der Bundesrepublik Deutschland haben in Deutschland bisher „64,7 Mio. Menschen (77,8% der Bevölkerung) (..) mindestens eine Impfdosis erhalten. Davon sind 63,4 Mio. Menschen (76,2%) bereits grundimmunisiert. 51,3 Mio. Menschen (61,7%) haben zusätzlich eine Auffrischungsimpfung erhalten. 5,9 Mio. Menschen (7,2%) erhielten bereits eine zweite Auffrischungsimpfung. Aktuell sind 18,4 Mio. Menschen nicht geimpft (22,2% der Bevölkerung). Für 4,0 Mio. dieser Menschen im Alter von 0 bis 4 Jahren (4,8%) steht bisher kein zugelassener Impfstoff zur Verfügung.“¹⁰²

Es ist bewiesen, dass eine Impfung gegen COVID-19 trotz möglicher Impfdurchbrüche vor Hospitalisierungen und schweren bis tödlichen Verläufen schützt.¹⁰³ Im epidemiologischen Bulletin des RKI (Auflage 06/22, 10.02.2022) wurde im Rahmen einer Fallstudie in einem Alten- und Pflegeheim in der Oberpfalz bereits im Mai 2021 festgestellt, dass die Impfung zwar nicht in 100% der Fälle vor einer Infektion schützt, sie aber maßgeblich zur Schwere des Verlaufs, insbesondere bei Risikogruppen, beiträgt.¹⁰⁴

2.4 Die Rolle der Augenoberfläche

Das menschliche Auge steht in direktem, nahezu ungeschütztem Kontakt zur Außenwelt. Die Augenoberfläche leistet daher einen entscheidenden Beitrag zum Schutz des Auges und zur optimalen Funktion des visuellen Systems.¹⁰⁵ Sie ist Teil eines komplexen Systems, welches in der Literatur als „Ocular Surface System“ beschrieben wird.¹⁰⁶ Es umfasst die Oberfläche und das Drüsenepithel der Kornea, die Konjunktiva, die Haupttränendrüse, akzessorische Tränendrüsen, Meibomdrüsen, die Wimpern mit den Moll- und Zeis-Drüsen, Teile des Augenlids und den Nasolakrimalen Gang.¹⁰⁶ All diese Strukturen sind untereinander über die Kontinuität des Epithels, die Innervation, sowie durch das endokrine, vaskuläre und das Immunsystem vernetzt.¹⁰⁶ Eine wichtige funktionelle Untereinheit des Ocular Surface System wird „Lacrimal Function Unit“ (LFU) genannt.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Diese umfasst neben der Augenoberfläche (Kornea- und Bindehautepithelien) alle Haupt- und Nebendrüsen des Auges sowie verschiedene Nervenverbindungen.¹⁰⁷ Ihre Aufgabe ist es, die Funktion des Auges zu

bewahren und es vor äußeren Einflüssen zu beschützen.¹⁰⁵ Auch die Aufrechterhaltung des Tränenfilms spielt hierbei eine wichtige Rolle.¹⁰⁵ Gemeinsam mit systemischen Hormonen können durch die LFU externe und interne Stimuli, welche auf die Augenoberfläche treffen kontrolliert, und homöostatische Prozesse gewährleistet werden.¹⁰⁵ Durch den direkten Kontakt zur Außenwelt lassen sich außerdem verschiedene immunologische Prozesse beobachten. Es konnten zum Beispiel entzündungshemmende Faktoren wie der vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3), antigenpräsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) und regulatorische T-Zellen (TRegs) auf der Augenoberfläche nachgewiesen werden.¹⁰⁵ Auch die Epithelzellen von Kornea und Konjunktiva an sich können selektiv durch Toll-like-Rezeptoren (TLR), welche Pathogen-assoziierte Molekulare Muster (PAMP; engl. pathogen associated molecular patterns) erkennen, zur Immunabwehr beitragen.¹⁰⁸ Außerdem konnten auf der Augenoberfläche die Enzyme ACE2 und TMPRSS2 nachgewiesen werden, welche als Eingangsrezeptor für SARS-CoV-2 in der Wirtszelle dienen.^{13,35,109}

2.5 Fragestellungen und wissenschaftliche Zielsetzung

In dieser Studie wurde das Infektionsrisiko mit SARS-CoV-2 für klinisches Personal der Augenklinik der Universitätsklinik Köln im Zeitraum vom 22.04.2020 - 11.07.2020 untersucht. Trotz der Tatsache, dass nicht jeder Patient mit einer systemischen oder lokalen Infektion mit SARS-CoV-2 auch Symptome zeigt, gab es zu Studienbeginn keine andere Studie, welche sich mit der Prävalenz von SARS-CoV-2 bei stationären Patienten einer Augenklinik während der Pandemie befasste. Es war anzunehmen, dass durch die nachweisbare Präsenz von ACE-2 und TMPRSS2 auf der Augenoberfläche, den Bindungsrezeptoren für SARS-CoV-2, auch singuläre Aktivitäten des Virus bei asymptomatischen Patienten auf der Augenoberfläche möglich seien. Hieraus ergäbe sich ein potenzielles Infektionsrisiko für medizinisches Personal der Augenklinik. Es schien, als bestünde ein hohes beruflich assoziiertes Risiko für Ophthalmologen und medizinisches Personal sich mit SARS-CoV-2 während einer ophthalmologischen Untersuchung, Behandlung oder der Pflege von Patienten, welche infektiös, aber dennoch asymptomatisch sein können, auf Grund der engen körperlichen Nähe zu infizieren.^{4,6,8,110-112} Dieses potenziell hohe Risiko könnte die psychische Gesundheit von Ophthalmologen und medizinischem Personal gefährden und sich in Form von Angstzuständen oder depressiven Symptomen äußern.¹¹³ Daher war es das Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie die PCR-analytisch bestätigte Prävalenz von SARS-CoV-2 auf der Augenoberfläche und in tiefen Nasenrachenabstrichen bei asymptomatischen, stationär aufgenommenen Patienten einer universitären Augenklinik zu ermitteln und die Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion zu erfragen. Einerseits, um die mögliche Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 von medizinischem Personal zu lindern, andererseits aber

auch um herauszufinden, ob bei asymptomatischen Patienten mit negativen RT-PCR-Ergebnissen von Abstrichen aus dem Nasopharynx zusätzliche Bindehautabstriche von Notwendigkeit sind, da die Möglichkeit einer singulären Aktivität des Virus auf den Bindehäuten besteht.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikantrag

Diese Studie wurde im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln in Deutschland in Einklang mit den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Die Zustimmung durch die Ethikkommission der Universität zu Köln wurde erlangt. (Studiennummer: 20_1161_1)

3.2 Rahmenbedingungen und Studiendesign

In diese Studie wurden alle Patientinnen und Patienten inkludiert, die im Studienzeitraum vom 22.04.2020-11.07.2020 aus jeglichen Gründen in die universitäre Augenklinik stationär aufgenommen wurden. Alle Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 22.04.2020 und dem 11.07.2020 in der universitären Augenklinik stationär aufgenommen wurden, wurden befragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten und wurden über diese informiert. Die Zustimmung wurde hierbei von allen Patienten erlangt. Keiner der Patienten berichtete über Symptome, welche auf COVID-19 hinweisen könnten, einschließlich Fieber, Husten, Erkältungssymptome, Geruchs- oder Geschmacksverlust, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit, Heiserkeit oder Abgeschlagenheit. Die zugehörigen soziodemographischen Patientendaten wie Alter, Geschlecht oder Ethnie wurden aufgenommen. Außerdem wurde der Grund der stationären Aufnahme und etwaige Risikofaktoren für eine Infektion der Augenoberfläche mit SARS-CoV-2 wie die Anwendungsfrequenz topischer Augenmedikamente pro Tag, der Gebrauch von antiviralen oder immunsuppressiv wirksamen topischen Medikamenten und der Gebrauch von Kontaktlinsen erfasst. Zusätzlich wurde der systemische Gebrauch von antiviralen Medikamenten oder Immunsuppressiva, der Gebrauch von ACE-Hemmern und ob die Patienten bereits eine durch RT-PCR bestätigte COVID-19-Erkrankung durchlebt hatten, dokumentiert. Im Anschluss wurde die Körpertemperatur der Patientinnen und Patienten mittels eines täglich neu kalibrierten Infrarot-Ohrthermometers erfasst (Genius 2TM, Cardinal Health Germany 507 GmbH, Norderstedt, Deutschland). Die Körpertemperatur wurde als normal ($\leq 37,4^{\circ}\text{C}$) oder erhöht ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) gewertet. Im Anschluss wurden Abstriche des Nasopharynx und Abstriche der Konjunktiven der unteren Augenlider genommen. Die Abstriche wurden in ein Transportmedium (UTM) (Copan Diagnostics, Murrieta, USA (USA)) gegeben. Nucleinsäure wurde aus dem UTM mittels eines MagNA Pure 96 (Roche, Basel, Schweiz) extrahiert. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 wurde daraufhin mittels real-time RT-PCR nachgewiesen, indem die potenzielle Präsenz von viralen E und RdRP-Genen (TIB molbiol, Berlin, Deutschland) oder E- und S-Genen (Altona Diagnostics GmbH, Hamburg,

Deutschland) mittels eines „LightCycler 480 oder LightCycler480 II (Roche, Basel, Schweiz) nachgewiesen wurde.¹¹⁴ Die Auswertung und Kontextualisierung aller erhobenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics (Version 26.0 für Mac; SPSS Inc., Chicago, IL.)

4. Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Faktoren und Risikofaktoren

In dieser Studie wurden soziodemographische Daten eines jeden im Studienzeitraum stationär aufgenommenen Patienten ermittelt. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Ethnie, das Ergebnis der Nasenrachenabstriche und der Konjunktiva-Abstriche, der Grund der stationären Aufnahme, welches Auge behandelt wurde, der Gebrauch von Kontaktlinsen, die Häufigkeit der Applikation topischer Augenmedikamente, der Gebrauch antiviraler topischer Medikamente (herpeslindernd), der Gebrauch immunsuppressiver topischer Medikamente, die Einnahme systemisch wirksamer antiviraler Medikamente, die Einnahme systemisch wirksamer immunsuppressiver Medikamente, die Einnahme von ACE-Hemmern und eine etwaige bereits durchlebte COVID-19-Erkrankung (bestätigt durch RT-PCR).

Von den 1145 stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten waren 544 Personen (47,5%) Männer und 601 Personen (52,5%) Frauen (s.Abb.6), das durchschnittliche Alter betrug 59 +/- 22 Jahre (zwischen 0 und 95 Jahre). 1114 Personen (97,3%) waren Europäer, 5 (0,4%) Afrikaner, 3 (0,3%) Asiaten und 23 (2,0%) kamen aus dem Mittleren Osten.(s. Abb. 7)

Abbildung 6: Geschlecht

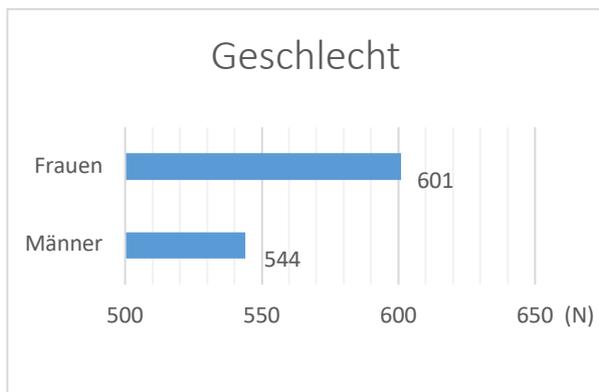
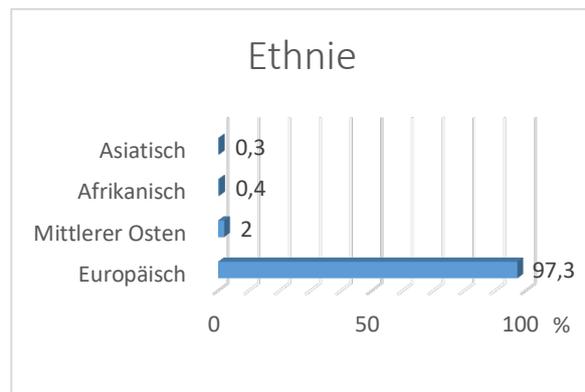
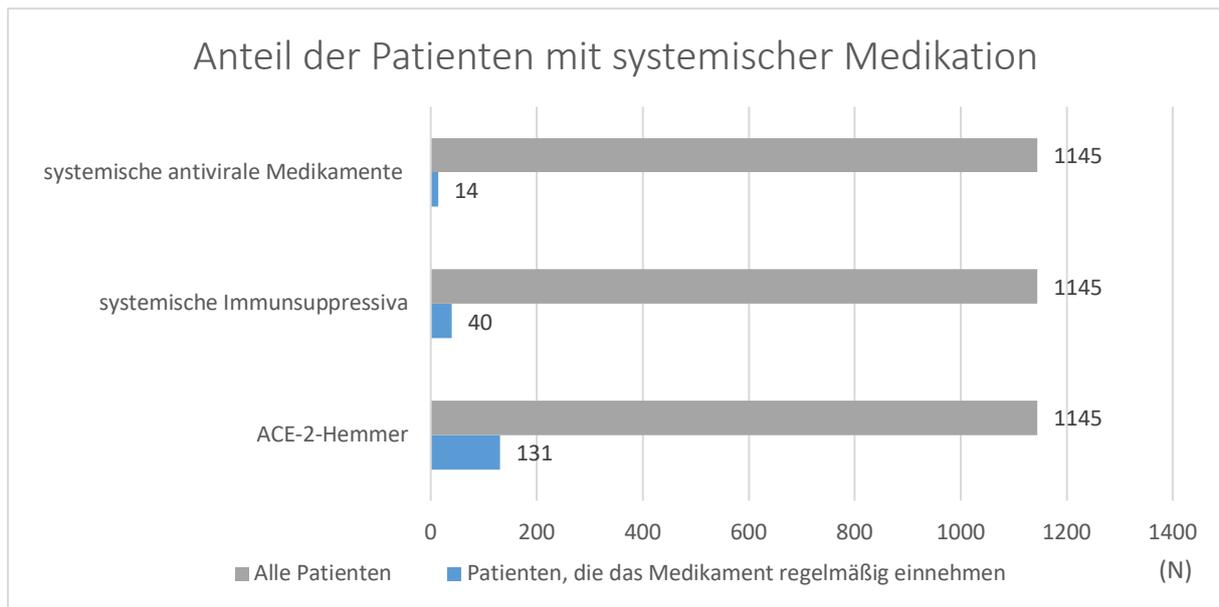


Abbildung 7: Ethnie in %



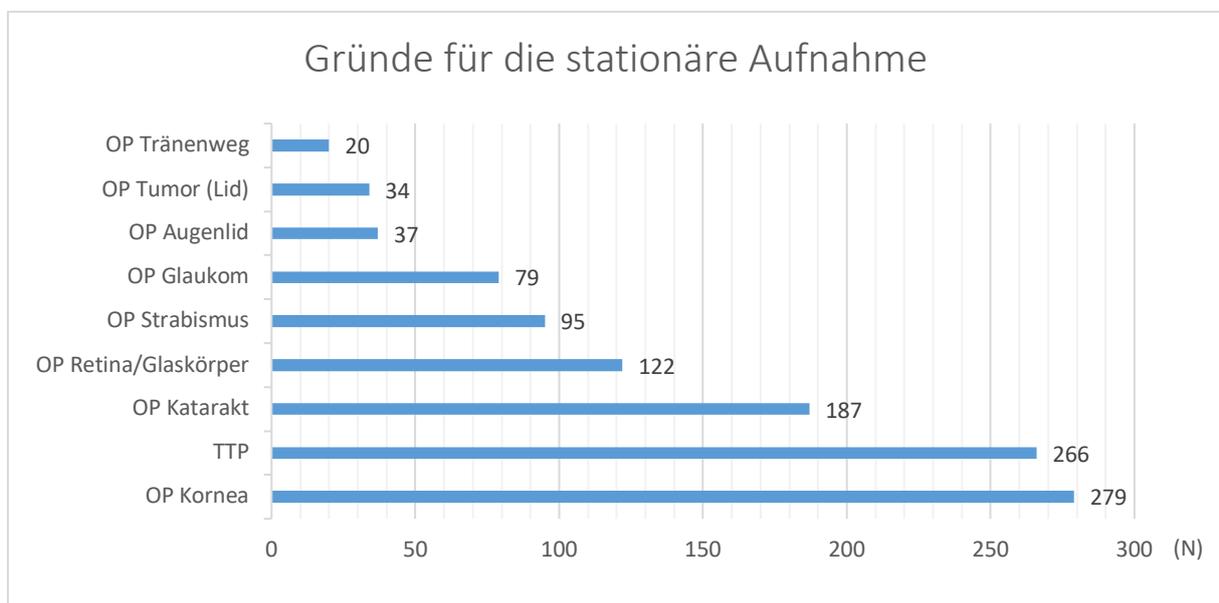
11,4% (n=131) der Patienten nahmen regelmäßig ACE-2-Hemmer ein, 40 (3,5%) systemische Immunsuppressiva und 14 (1,2%) systemische antivirale Medikamente (s.Abb.8). Keiner der 1145 Patienten berichtete von einer bereits durchlebten, RT-PCR-analytisch bestätigten, Infektion mit SARS-CoV-2 vor dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Abbildung 8: Einnahme systemisch wirksamer Medikamente



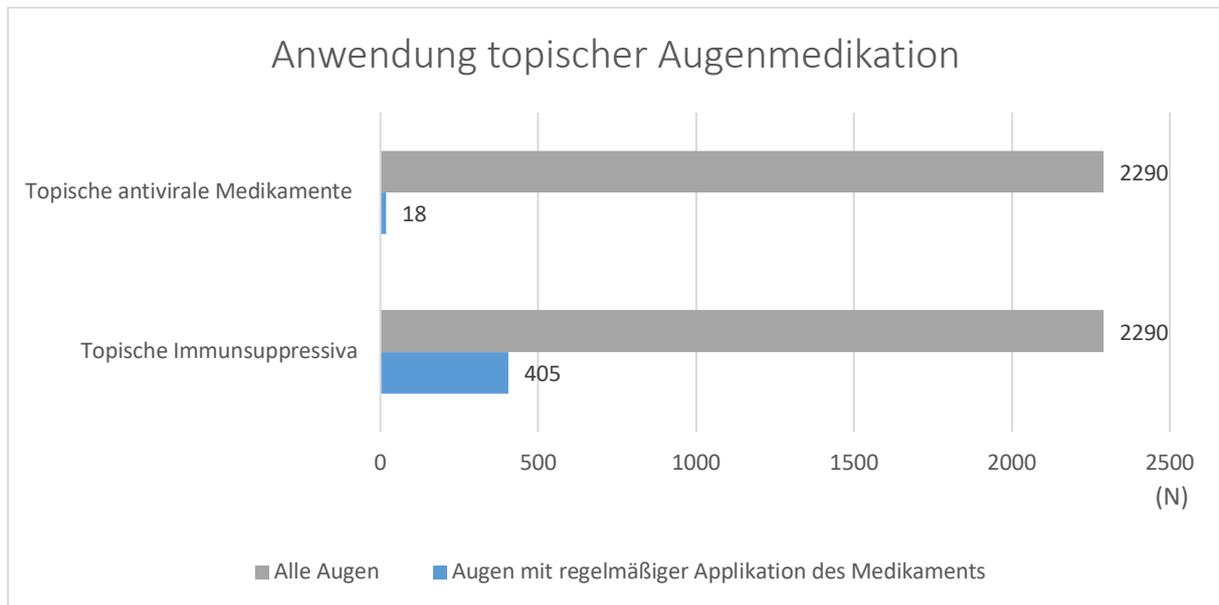
Die Hauptgründe für die stationäre Aufnahme der Patienten waren Operationen an der Kornea (24,4%; n=279), die Erstellung eines Tensio-Tagesprofils (TTP) ohne Operation (23,2%; n=266), Katarakt-Operationen (16,3%; n=187), Operationen an der Netzhaut oder Glaskörper (10,7%; n=122), Strabismus-Operationen (8,3%; n=95), Glaukomoperationen (6,9%; n=79) sowie Augenlid- (3,2%; n=37), Tumor- (3,0%; n=34) und Tränenwegsoperationen (1,7%; n=20) (s.Abb.9).

Abbildung 9: Gründe für die stationäre Aufnahme; die Patienten, die keiner der angegebenen Kategorien zuordbar waren (n=26), wurden unter „sonstiges“ geführt.



Bei 54 von 2290 Augen (2,4%) wurden Kontaktlinsen verwendet. Topische Augenmedikation wurde bei 1330 Augen (58,1%) angewendet, die durchschnittliche Frequenz war hierbei 3,7 Medikamente pro Tag. Topische Immunsuppressiva wurden bei 405 Augen (17,7%) angewendet und herpeslindernde Augentropfen bei 18 Augen (0,8%) (s.Abb.10).

Abbildung 10: Anwendung topischer Augenmedikation



Während der Analysezeit war das Tragen von Mund-Nasen-Abdeckungen zu jeder Zeit verpflichtend für alle Patientinnen und Patienten und Krankenhausmitarbeiterinnen und Krankenhausmitarbeiter.

Keiner der 1145 Patientinnen und Patienten (100%) zeigte eine erhöhte Körpertemperatur >37,4°C oder Symptome einer COVID-19-Erkrankung.

Außerdem ergab die RT-PCR bei keinem der 1145 Patientinnen und Patienten positive Ergebnisse aus den Abstrichen des Nasopharynx.

Tabelle 1: Soziodemographische Faktoren

Geschlecht			
Frauen	in % (n)	52,5%	(601)
Männer	in % (n)	47,5%	(544)

Alter		Im Durchschnitt 59 +/- 22 Jahre	
Ethnie			
Europäisch	in % (n)	97,3%	(1114)
Afrikanisch	in % (n)	0,4%	(5)
Asiatisch	in % (n)	0,3%	(3)
Mittlerer Osten	in % (n)	2,0%	(23)
ACE-2 Hemmer			
	in % (n)	11,4%	(131)
Systemische Immunsuppressiva			
	in % (n)	3,5%	(40)
Systemische antivirale Medikamente			
	in % (n)	1,2%	(14)
COVID-19 Infektion bereits durchlebt (RT-PCR)			
Ja	in % (n)	0%	(0)
Nein	in % (n)	100%	(1145)
Operation an der Kornea			
	in % (n)	24,4%	(279)
Erstellung TTP			
	in % (n)	23,2%	(266)
Katarakt-Operation			
	in % (n)	16,3%	(187)
Operation an der Retina/Glaskörper			
	in % (n)	10,7%	(122)
Strabismus-Operation			
	in % (n)	8,3%	(95)
Glaukom-Operation			
	in % (n)	6,9%	(79)
Augenlidoperation			
	in % (n)	3,2 %	(37)
Tumoroperation (Augenlid)			
	in % (n)	3,0%	(34)
Tränenwegsoperation			
	in % (n)	1,7%	(20)
Sonstige Gründe für die stationäre Aufnahme			

	in % (n)	2,3%	(26)
Kontaktlinsen			
Ja	in % (n)	2,4%	(54 von 2290)
Nein	in % (n)	97,6%	(2236 von 2290)
Topische Augenmedikation			
	in % (n)	58,1%	(1330 von 2290)
Frequenz im Durchschnitt		3,7 Medikamente pro Tag	
Topische Immunsuppressiva			
	in %(n)	17,7%	(405)
Herpeslindernde Augentropfen			
	in % (n)	0,8%	(18)
Keine erhöhte Körpertemperatur >37,4°C		100%	(1145)
Keine Symptome von COVID-19		100%	(1145)
Negative Ergebnisse der Abstriche des Nasopharynx		100%	(1145)
Negative Ergebnisse der Konjunktiva-Abstriche		99,9%	(2288)

4.2 Datenmanagement und statistische Auswertung

Für das Datenmanagement und die statistische Auswertung aller erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS (Version 26.0 für Mac; SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet. Alle ausgewerteten Daten wurden zu jedem Zeitpunkt vertraulich und anonymisiert behandelt. Die abhängigen Variablen zur Erfassung und Kategorisierung der Daten wurden im Folgenden zusammengefasst:

Tabelle 2: Variablen

Alter	Geburtsjahr
Geschlecht	0 männlich
	1 weiblich
Ethnie	0 europäisch/kaukasisch
	1 afrikanisch
	2 asiatisch

	3	naher Osten
	4	sonstige
Abstrich Nasopharynx	0	negativ
	1	positiv
	2	falsch positiv
	3	falsch negativ
Abstrich Bindehaut rechts	0	negativ
	1	positiv
	2	falsch positiv
	3	falsch negativ
Abstrich Bindehaut links	0	negativ
	1	positiv
	2	falsch positiv
	3	falsch negativ
Grund Stationärer Aufenthalt	0	TTP
	1	Glaukom-OP
	2	Netzhaut-OP
	3	Hornhaut-OP
	4	Lid-OP
	5	Lid-Tumor-OP
	6	Bindehaut-OP
	7	Tränenwegs-OP
	8	Strabismus-OP
	9	Katarakt-OP
	10	Sonstiges
OP-Auge	0	rechts
	1	links
	2	beide
Kontaktlinsenträger rechtes Auge	0	nein
	1	ja
Kontaktlinsenträger linkes Auge	0	nein
	1	ja
Anzahl topischer Medikamente	0-100/ Tag	
Antivirale topische Medikamente	0	nein

	1 ja
Topische Immunsuppressiva	0 nein 1 ja
ACE-Hemmer	0 nein 1 ja
Systemische Immunsuppressiva.	0 nein 1 ja
Systemische antivirale Medikamente	0 nein 1 ja
Bereits durchlebte COVID-19-Erkrankung	0 nein 1 ja

5. Diskussion

5.1 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen

Bei der Auswertung der erhobenen Daten dieser Studie ergab sich, dass keiner der 1145 Patientinnen und Patienten (100%) positive, RT-PCR-analytisch bestätigte, Testergebnisse bei den Abstrichen aus dem Nasopharynx zeigte. 2288 (99,9%) der 2290 getesteten Augen wiesen ebenfalls negative, RT-PCR-analytisch bestätigte, Testergebnisse bei den Konjunktiva-Abstrichen auf. Obwohl viele der Patienten einem hohen Risiko unterlagen, sich selbst mit SARS-CoV-2 zu infizieren, da sie mehrmals am Tag topische Augenmedikation auftrugen (s.Abb.10), hatten 2288 (99,9%) von allen 2290 getesteten Augen negative Ergebnisse in der RT-PCR-Analyse der Konjunktiva-Abstriche. Ein (1) stationär aufgenommenen Patient zeigte bilateral positive RT-PCR-Ergebnisse bei den Konjunktiva-Abstrichen. Dieses Ergebnis war jedoch mutmaßlich falsch, da es weder in einer zweiten Analyse der positiven Abstriche noch in weiteren Konjunktiva-Abstrichen bestätigt wurde. Dieser Patient entwickelte auch zu einem späteren Zeitpunkt keinerlei Symptome, welche auf eine COVID-19-Erkrankung hinwiesen. In der Studie sind einige sehr wichtige Informationen erlangt worden, welche im Folgenden weiter ausgeführt werden.

5.2 Infektionsrisiko in einer Augenklinik

Das Risiko einer beruflich assoziierten Infektion mit SARS-CoV-2 in einer Augenklinik auf Grund von direktem Kontakt mit Augenflüssigkeiten von asymptomatischen Patientinnen und Patienten ist sehr gering. Dies könnte Ophthalmologen und medizinisches Personal beruhigen und ihre Angst vor einer SARS-CoV-2-Infektion und deren Konsequenzen lindern.

5.3 Zusätzliche Bindehautabstriche bei asymptomatischen Patienten

Das Risiko für eine isolierte virale Aktivität bei Patienten mit negativen, PCR-analytisch bestätigten, Nasenrachenabstrichen verläuft gegen Null. Daraus lässt sich schließen, dass es nicht unbedingt notwendig ist, bei Patienten mit negativen Abstrichen aus dem Nasopharynx zusätzlich Konjunktiva-Abstriche vorzunehmen.

5.4 Korneatransplantation

Die Ergebnisse der Studie implizieren außerdem ein gegen Null verlaufendes Risiko einer Kontamination von humanen Kornea-Spenden, vorausgesetzt der Spender ist asymptomatisch und ein negatives Ergebnis eines Nasenrachen- oder Konjunktiva-Abstriches

liegt vor. Dies ist von großer Relevanz, da zum Zeitpunkt der Studie (Stand 07/2020) eine signifikante Ungewissheit herrschte, wie mit kornealem Spendergewebe während einer COVID-19 Pandemie umgegangen werden kann.

5.5 Limitationen

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 von medizinischem Personal in einer Kölner Augenklinik durch die Übertragung von asymptomatischen Patienten sehr unwahrscheinlich ist.¹ Sie unterlag jedoch einigen das Ergebnis potenziell beeinflussenden Faktoren. Gründe für die niedrige Prävalenz von positiven Ergebnissen der im Studienzeitraum stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten, sowohl bei tiefen Rachen- als auch bei den Konjunktiva-Abstrichen, könnte erstens die Sensibilität der Abstriche sein.^{1,8,115-118} In unserer Studie zeigte sich, dass Abstriche durch die Qualität der Probenentnahme und/oder durch die fehlerhafte Laboranalyse verfälscht werden können. Von insgesamt 1145 asymptomatischen Patientinnen und Patienten zeigten 1144 negative PCR-Ergebnisse, ein Patient stellte sich als falsch positiv getestet heraus.¹ Es konnte also demonstriert werden, dass die Spezifität der Testungen nicht immer bei 100% liegt. Da die Probenentnahmen und deren Analyse bei negativen Ergebnissen in dieser Studie nicht wiederholt wurden, kann keine Aussage über ihre Sensitivität getroffen werden. Es kann also nicht zu 100% ausgeschlossen werden, dass nicht doch ein asymptomatischer, aber infektiöser Patient stationär aufgenommen wurde. Zweitens könnte die relativ niedrige Prävalenzrate aktiver Fälle im Studienzeitraum ein Grund für die niedrige Anzahl an positiven Ergebnissen sein.¹ Im Studienzeitraum betrug die Prävalenz der COVID-19-Fälle zwischen 4 und 29 aktive Fälle pro 100.000 Einwohner in Köln.¹ Kumuliert wurden im gesamten Studienzeitraum in Köln lediglich 508 offiziell getestete Infektionen mit SARS-CoV-2 verzeichnet.¹⁶ Diese Prävalenzrate ist im Vergleich zu fortgeschritteneren Zeitpunkten der Pandemie sehr gering.¹⁶ Eine solch niedrige Prävalenz spiegelt sich auch in einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit wider mit einer asymptomatischen Erkrankung in die Augenklinik eingewiesen zu werden. Allerdings muss an dieser Stelle auch berücksichtigt werden, dass im Studienzeitraum quantitativ weniger PCR-Testungen vorgenommen wurden als zu späteren Zeitpunkten der Pandemie.¹¹⁹ Im Studienzeitraum (KW17-KW28) wurden in Deutschland wöchentlich zwischen ca. 150.000 (KW17) und ca. 250.000 (KW28) PCR-Tests durchgeführt.¹¹⁹ Im Studienzeitraum lag der Anteil der positiven Tests konstant unter 10%.¹¹⁹ Aktuell (Stand 07/2022) werden wöchentlich ca. 400.000 Testungen durchgeführt. Der Anteil positiver Tests beläuft sich auf ca. 36%.¹²⁰ Drittens wurden ausschließlich asymptomatische Patienten ohne Fieber stationär aufgenommen und getestet.¹ Diese Präselektion könnte die Wahrscheinlichkeit von positiven Testergebnissen drastisch reduziert haben.¹ Da die Studie

aber konkret auf das Infektionsrisiko durch asymptomatische Patienten gerichtet war und Erkenntnisse in genau dieser Patientengruppe gewinnen sollte, stellt diese Präselektion keinen limitierenden Faktor für die Aussagekraft der Ergebnisse dar.

5.6 Bedeutung der Ergebnisse für den klinischen Alltag

Für den klinischen Alltag an der Augenklinik der Universität zu Köln lieferte die Studie einige wichtige Erkenntnisse. Ihre Ergebnisse könnten zum einen zu einer Verbesserung der mentalen Gesundheit des medizinischen Personals beigetragen haben. Es gibt viele Studien, welche sich mit dem Thema mentale Gesundheit von medizinischem Personal in Zeiten der Pandemie befassen. Die für diese Dissertation recherchierten Studien berichteten über Probleme der mentalen Gesundheit des medizinischen Personals, welche sich in den meisten Fällen durch Symptome wie Angst, Depression, Schlafstörungen und Hypervigilanz, Stress oder Burnout manifestierten.¹²¹⁻¹²⁶ Eine Studie aus Buenos Aires konnte außerdem erhöhte Cortisolspiegel in Haarproben des medizinischen Personals feststellen.¹²⁵ Eine Befragung der möglichen Gründe für die vorkommenden Angstzustände ergab, dass die drei häufigsten genannten Sorgen des Personals dabei liegen sich nicht genügend schützen zu können, sich und ihr nahes Umfeld zu infizieren sowie im Falle einer Infektion unzureichenden Zugang zu Tests zu erhalten und somit die Infektion am Arbeitsplatz weiter zu verbreiten.¹²⁷ Ergebnisse einer weiteren Studie zeigten, dass besonders Personal der Altersgruppe 30-49 Jahre, Frauen, Pflegerinnen und Pfleger sowie Mitarbeitende in Pflegeeinrichtungen mit mentalen Problemen zu kämpfen haben.¹²³ Fast ein Drittel der Befragten gab an, dass sie gerne professionelle psychologische Unterstützung und mehr Unterstützung ihrer Vorgesetzten erhalten würden.¹²³ Unsere Ergebnisse könnten Mitarbeitende in der Augenklinik zumindest im Umgang mit asymptomatischen Patienten beruhigen und ihre Ängste vor einer möglichen Infektion und derer Konsequenzen lindern. Zum anderen konnte seit Beendigung und Auswertung der Studie auf die Durchführung zusätzlicher Konjunktiva-Abstriche in der Augenklinik verzichtet werden. Dies stellt eine Aufwandsverringerung für das medizinische Personal der Augenklinik, aber auch für die Laborantinnen und Laboranten der Universitätsklinik Köln dar und kann somit auch indirekt dazu beitragen, dass oben genannte Symptome wie Stress oder Burnout verringert werden. Eine weitere wichtige Begleiterscheinung durch das Wegfallen der zusätzlichen Abstriche ist die Schonung von Ressourcen. Laut WHO wurden seit Beginn der Pandemie zehntausende Tonnen zusätzlicher Abfall, hauptsächlich durch Krankenhäuser, produziert.¹²⁸ Dies stellt eine große Belastung für die Umwelt dar. Celis et al. beschrieben in einer Studie, dass weltweit bis August 2020 15.439,59 Tonnen Plastikmüll allein durch PCR-Testungen entstanden waren.¹²⁹ Eine PCR-Testung produziert laut der Studie 37,27g Plastik, da sie zu 100% mit Einweg-Produkten

durchgeführt wird, um eine Kreuzkontamination zu verhindern.¹²⁹ Der Studie zufolge hatte Deutschland bis August 2020 einen weltweiten Anteil an Plastikmüll durch PCR-Testungen von 1,93% , womit es hinter China (38,62%), den USA (15,38%), Russland (7,40%), Indien (6,48%) und Großbritannien (3,33%) an 6. Stelle stand.¹²⁹ Eine andere Studie aus China zeigt, dass bis August 2021 über 20.000 Tonnen Corona-Plastikmüll in die Weltmeere gespült wurden, was einen Anteil von 0,2% des gesamten globalen Plastikaustrages in die Meere aus Flüssen ausmacht.¹³⁰ Ein Verzicht auf zusätzliche Konjunktiva-Abstiche, welcher als Folge unserer Studie an der Augenklinik umgesetzt werden konnte, kann somit die Anzahl von PCR-Testungen pro Person in der Augenklinik bei stationärer Aufnahme von 3 auf 1 senken und somit pro Patienten in Referenz zu Celis et al. ca. 75 Gramm Plastikmüll sparen.¹²⁹ Dass korneales Spendergewebe asymptomatischer und negativer Spenderinnen und Spender ohne Bedenken verwendet werden kann, ist ebenso ein großer Erfolg, da so gerade zu Beginn der Pandemie Empfängerinnen und Empfänger in der universitären Augenklinik in Köln weiterhin Hornhautspenden erhalten konnten. Laut der Bundesagentur für gesundheitliche Aufklärung werden in Deutschland jährlich ca. 9000 Hornhauttransplantationen routinemäßig durchgeführt.¹³¹ Dies ist eine sehr hohe Zahl verglichen zu anderen Spendergeweben und spiegelt den großen Bedarf in der Gesellschaft wider.¹³¹ Korneales Spendergewebe wird Spenderinnen und Spendern ausschließlich postmortal entnommen und kann für Empfängerinnen und Empfänger das Sehvermögen verbessern.¹³¹ Da gerade zu Beginn der Pandemie große Unsicherheit herrschte, wie mit kornealem Spendergewebe umgegangen werden kann, konnte unsere Studie zumindest in Teilen zu einer Wiederaufnahme der Transplantationen beitragen.

5.7 Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen Kontext

Seit Beginn der Pandemie werden das Auge und die Bestandteile des visuellen Systems als mögliche Eintrittspforte für SARS-CoV-2 erforscht. Vor allem durch die nachweisliche Präsenz von ACE2 und TMPRSS2 auf der Augenoberfläche^{13,35,109} und durch das Vorkommen COVID-19 assoziierter Konjunktivitis^{1,8,42,47,61-64} scheint es, als bestünde ein hohes beruflich assoziiertes Risiko für Ophthalmologen und weiteres medizinisches Personal in Augenkliniken sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren.¹ Im Zeitraum von Mitte Juli 2020 bis August 2022, also nach Durchführung der Studie, wurden viele weitere wichtige Erkenntnisse gesammelt, welche die Studienergebnisse rückblickend ergänzen. Die Studienergebnisse zeigen, dass das Infektionsrisiko für Ophthalmologinnen und Ophthalmologen und anderes medizinisches Personal in Augenkliniken bei asymptomatischen, im Rachenraum negativ getesteten stationär aufgenommenen Patienten sehr gering ist. Trotz der o.g. Tatsache, dass nur ein ausgewählter Patientenkreis in der Studie erfasst wurde, lässt sich diese Aussage aus heutiger

Sicht bekräftigen. Aktuell liegen keine Studien vor, welche unsere Studienergebnisse widerlegen. Ebenso ließ sich aus den Studienergebnissen ableiten, dass bei negativen Abstrichen aus dem Nasopharynx keine Notwendigkeit besteht, zusätzliche Abstriche der Konjunktiven vorzunehmen.¹ Lange blieb die Frage offen, ob die Konjunktiva, welche den größten Teil der Augenoberfläche ausmacht, als mögliche Eintrittspforte für SARS-CoV-2 fungieren kann.¹³² Früh konnte SARS-CoV-2 in der Tränenflüssigkeit und in konjunktivalen Sekretionen von COVID-19- Patienten festgestellt werden.^{3,5,6,42,133-137} Ein kleiner, aber bedeutsamer Teil von auf SARS-CoV-2 positiv getesteten Patienten demonstrierte zudem eine unspezifische Konjunktivitis.^{1,8,42,47,61-64} Daraus ließ sich im Studienzeitraum schließen, dass eine Transmission und Infektion von SARS-CoV-2 über die Augenoberfläche, insbesondere durch okuläre Sekretionen, potenziell möglich ist. Eine allgemeine Durchlässigkeit für SARS-CoV-2 der Konjunktiven konnte bereits belegt werden.¹³⁸ Jüngste Studien zeigen, dass SARS-CoV-2 zwar alle Arten von Zellen des Konjunktivaepithels infizieren kann, sich jedoch nicht auf jener replizieren kann.¹³⁹ Eine Infektion mit SARS-CoV-2 alleinig über die Augenoberfläche ist somit aus heutiger Sicht unwahrscheinlich. Eine weitere wichtige Erkenntnis der Studie war, dass korneales Spendergewebe asymptomatischer Patienten mit negativen Nasenrachenabstrichen ohne Bedenken verwendet werden kann. In einer in-vitro-Studie von November 2020 konnte herausgefunden werden, dass die menschliche Kornea ebenfalls keine Replikation von SARS-CoV-2 ermöglicht.¹³² Selbst bei gezielter Blockade des Typ-III-Interferon-Rezeptors (IFN λ R1), welcher bei antiviralen Prozessen eine Rolle spielt und dessen Blockade bei anderen Viren wie dem Zikavirus (ZIKAV) oder dem Herpes-Simplex-Virus 1 (HSV-1) auf der menschlichen Kornea zu einer Erkrankung führte, blieb die Kornea undurchlässig für SARS-CoV-2.¹³² Die Vermehrte Expression der Enzyme ACE2 und TMPRSS2 auf der Kornea kann also nicht automatisch auf ein gesteigertes Infektionsrisiko schließen lassen.¹³² Es ist wahrscheinlich, dass der Kornea wie auch der Konjunktiva weitere antivirale Mechanismen zur Verfügung stehen, welche die Infektion mit SARS-CoV-2 verhindern.¹³² In Bezug auf die Schlussfolgerungen der Ergebnisse unserer Studie kann also bestätigt werden, dass nicht alleinig die erhöhte Expression viraler Eingangsrezeptoren auf der menschlichen Kornea ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2- Infektion darstellt und daher auch bei asymptomatischen Spendern gesondert überprüft werden muss.

5.8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Es konnte demonstriert werden, dass asymptomatische Patientinnen und Patienten mit negativen Abstrichen aus dem Nasopharynx bei stationärer Aufnahme ein sehr geringes Risiko darstellen medizinisches Personal oder andere Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Dies gilt insbesondere dann, wenn zusätzliche Hygienestandards und Sicherheitsabstände korrekt eingehalten werden.^{140,141} Außerdem kann die Studie eine

singuläre virale Aktivität von SARS-CoV-2 auf der menschlichen Augenoberfläche nahezu ausschließen. Dies hat zur Folge, dass in der Augenklinik der Universitätsklinik Köln bei der stationären Aufnahme von Patientinnen und Patienten keine zusätzlichen Abstriche der Konjunktiven vorgenommen werden müssen. Dies sorgt für Entlastung des medizinischen Personals am Patienten selbst und im Labor sowie für eine Reduktion der medizinischen Abfälle der Augenklinik. Des Weiteren konnte die Studie gerade in den Anfängen der Pandemie Klarheit darüber schaffen, wie mit kornealem Spendergewebe asymptomatischer Spenderinnen und Spender mit negativen RT-PCR-Ergebnissen von Abstrichen aus dem Nasopharynx in der COVID-19-Pandemie umgegangen werden kann. In Bezug auf den potenziellen zukünftigen Umgang mit kornealem Spendergewebe symptomatischer und/oder auf SARS-CoV-2 positiv getesteter Spenderinnen und Spender, bedarf es weiterer Forschung. Zudem gilt es mit höchster Priorität zu erforschen, ob die Augenoberfläche bei Patientinnen und Patienten, welche bereits eine COVID-19-Erkrankung durchlebt haben, nicht vielleicht doch als Versteck für SARS-CoV-2 dienen könnte und ob immunprivilegierte Zellen auf der Augenoberfläche das Virus längerfristig beherbergen könnten als wir heute annehmen.¹⁴²

6. Literaturverzeichnis

1. Rokohl AC, Grajewski RS, Wawer Matos PA, et al. No secret hiding place? Absence of SARS-CoV-2 on the ocular surface of 1145 hospitalized patients in a pandemic area. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(8): 727-33.
3. Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, et al. What is the significance of the conjunctiva as a potential transmission route for SARS-CoV-2 infections? *Der Ophthalmologe* 2021; **118**(1): 85-8.
4. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(10): 970-1.
5. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology* 2020; **138**(5): 575-8.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; **324**(8): 782-93.
7. Luers JC, Rokohl AC, Loreck N, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases* 2020; **71**(16): 2262-4.
8. Rokohl AC, Loreck N, Wawer Matos PA, et al. Die Rolle der Augenheilkunde in der COVID-19-Pandemie. *Der Ophthalmologe* 2020; **117**(7): 642-7.
9. Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1 21 January 2020, 2020.
10. Bundesgesundheitsministerium. Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann? Chronik aller Entwicklungen im Kampf gegen COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) und der dazugehörigen Maßnahmen des Bundesgesundheitsministeriums. 2020. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>. (zuletzt abgerufen am 06.07.2022)
11. Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 8 28 January 2020. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200128-sitrep-8-ncov-cleared.pdf?sfvrsn=8b671ce5_2. (zuletzt abgerufen am 06.07.2022)
12. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (zuletzt abgerufen am 06.07.2022)

13. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom* 2020; **103**(4): 418-24.
14. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 22.04.2020 - Aktualisierter Stand für Deutschland, 2020.
15. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 11.07.2020 - Aktualisierter Stand für Deutschland - Gekürzte Wochenendausgabe - 2020.
16. Nordrhein-Westfalen LfG. Laborbestätigte COVID-19-Fälle in Köln. 2020. https://www.lzg.nrw.de/inf_schutz/corona_meldelage/index.html. (zuletzt abgerufen am 11.07.2022)
17. IT-Dienstleistungen LINSu. Top Ten der größten Städte am 31. Dezember 2021. 2021.
18. Köln S. Kölner Todesfälle 2020. <https://www.stadt-koeln.de/artikel/69443/index.html>. (zuletzt abgerufen am 11.07.2022)
19. Laue M, Kauter A, Hoffmann T, Möller L, Michel J, Nitsche A. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 3515.
20. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2022. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. (zuletzt abgerufen am 17.07.2022)
21. Ziebuhr J. Coronaviren. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012: 472-5.
22. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 2006; **13**(8): 751-2.
23. Song HC, Seo MY, Stadler K, et al. Synthesis and characterization of a native, oligomeric form of recombinant severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol* 2004; **78**(19): 10328-35.
24. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, et al. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; **106**(2): 582-7.
25. Grellet E, L'Hôte I, Goulet A, Imbert I. Replication of the coronavirus genome: A paradox among positive-strand RNA viruses. *J Biol Chem* 2022; **298**(5): 101923.
26. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; **1282**: 1-23.
27. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 2011; **174**(1): 11-22.

28. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* 2014; **10**(5): e1004077.
29. Mahmood Z, Alrefai H, Hetta HF, et al. Investigating Virological, Immunological, and Pathological Avenues to Identify Potential Targets for Developing COVID-19 Treatment and Prevention Strategies. *Vaccines (Basel)* 2020; **8**(3).
30. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; **17**(3): 181-92.
31. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; **579**(7798): 270-3.
32. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2 (COVID-19). 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/EM/Aufnahmen/EM_Tab_covid.html. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
33. Scialo F, Daniele A, Amato F, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020; **198**(6): 867-77.
34. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; **581**(7807): 215-20.
35. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020; **16**(7): e9610.
36. Wang Y, Wang Y, Luo W, et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci* 2020; **17**(11): 1522-31.
37. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; **14**(2): 185-92.
38. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 2020; **85**: 104502.
39. Liu L, Wei Q, Alvarez X, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol* 2011; **85**(8): 4025-30.
40. Collin J, Queen R, Zerti D, et al. Co-expression of SARS-CoV-2 entry genes in the superficial adult human conjunctival, limbal and corneal epithelium suggests an additional route of entry via the ocular surface. *Ocul Surf* 2021; **19**: 190-200.
41. Grajewski RS, Rokohl AC, Becker M, Paulsen F, Heindl LM. Malignancy going viral: ACE2 and TMPRSS2 expression in conjunctival neoplastic diseases. *Ann Anat* 2021; **234**: 151661.

42. Grajewski RS, Rokohl AC, Becker M, et al. A missing link between SARS-CoV-2 and the eye?: ACE2 expression on the ocular surface. *J Med Virol* 2021; **93**(1): 78-9.
43. Organization WH. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. (zuletzt abgerufen am 22.07.2022)
44. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; **182**(4): 812-27.e19.
45. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell* 2020; **183**(3): 739-51.e8.
46. Robert-Koch-Institut. Anwendung der SARS-CoV-2 Varianten Nomenklatur der WHO durch das RKI. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten_Varianten_Nomenklatur.html. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
47. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. November 2021. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText1. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
48. Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill* 2020; **25**(17).
49. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020; **26**(5): 672-5.
50. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 2020; **5**(4): 223-34.
51. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021; **373**(6558): eabd9149.
52. Ji Y, Qian H, Ye J, Zheng X. The impact of ambient humidity on the evaporation and dispersion of exhaled breathing droplets: A numerical investigation. *Journal of Aerosol Science* 2018; **115**: 164-72.
53. Aufklärung BfG. Alltag in Zeiten von Corona: Schutz durch AHA+L+A. 2022. <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/alltag-in-zeiten-von-corona/>. (zuletzt abgerufen am 30.07.2022)
54. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Scientific Reports* 2019; **9**(1): 2348.

55. Dbouk T, Drikakis D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Phys Fluids (1994)* 2020; **32**(5): 053310.
56. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health* 2020; **17**(8).
57. Bundesamt U. Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 in Innenräumen lässt sich durch geeignete Lüftungsmaßnahmen reduzieren. 2020. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/2546/dokumente/irk_stellungnahme_lueften_sars-cov-2_0.pdf. (zuletzt abgerufen am 18.07.2022)
58. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(16): 1564-7.
59. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021; **174**(3): 308-15.
60. Robert-Koch-Institut. Virus und Epidemiologie 2022. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Epidemiologie.html#FAQId13985854. (zuletzt abgerufen am 03.08.2022)
61. Rokohl AC, Loreck N, Wawer Matos PA, et al. More than loss of taste and smell: burning watering eyes in coronavirus disease 2019. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; **26**(11): 1560.e5-.e8.
62. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(11): 2501-7.
63. Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases* 2020; **20**: e00774.
64. Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Eur J Ophthalmol* 2021; **31**(2): Np161-np6.
65. Canada Go. COVID-19 signs, symptoms and severity of disease: A clinican guide. 2022. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/signs-symptoms-severity.html>. (zuletzt abgerufen am 19.07.2022)
66. Rieg S, von Cube M, Kalbhenn J, et al. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PLoS One* 2020; **15**(11): e0242127.
67. Xu W, Sun N-N, Gao H-N, et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Scientific Reports* 2021; **11**(1): 2933.

68. Zhao X-Y, Xu X-X, Yin H-S, et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases* 2020; **20**(1): 311.
69. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020; **80**(6): e14-e8.
70. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama* 2020; **323**(16): 1574-81.
71. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020; **2**(8): 1069-76.
72. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ, et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Crit Care* 2017; **21**(1): 240.
73. Bertini P, Guarracino F, Falcone M, et al. ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; **36**(8 Pt A): 2700-6.
74. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)* 2020; **20**(4): 359-65.
75. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung* 2021; **199**(2): 113-9.
76. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ* 2020; **370**: m2815.
77. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama* 2020; **324**(6): 603-5.
78. Research NlfH. Living with Covid19 A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often calles Long Covid) 2020.
79. Bustin SA, Nolan T. RT-qPCR Testing of SARS-CoV-2: A Primer. *Int J Mol Sci* 2020; **21**(8).
80. Adams G. A beginner's guide to RT-PCR, qPCR and RT-qPCR. *The Biochemist* 2020; **42**.
81. Blair GE, Blair Zajdel ME. The polymerase chain reaction — already an established technique in biochemistry. *Biochemical Education* 1992; **20**(2): 87-91.
82. Al Bayat S, Mundodan J, Hasnain S, et al. Can the cycle threshold (Ct) value of RT-PCR test for SARS CoV2 predict infectivity among close contacts? *J Infect Public Health* 2021; **14**(9): 1201-5.
83. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; **25**(3).
84. Robert-Koch-Institut. Handlungsanleitung für primärdiagnostizierende Labore zur Auswahl von SARS-CoV-2-positiven Proben für die Sequenzierung im Rahmen der

- Coronavirus-Surveillanceverordnung (CorSurV). 15.07.2021 2021.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Handlungsanleitung_Labore.html. (zuletzt abgerufen am 20.07.2022)
85. Gesundheit Bf. Verordnung zur molekulargenetischen Surveillance des Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Surveillanceverordnung-CorSurV). 2021.
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronaviruses/Verordnungen/CorSurV_Ref_mit_Begruendungsteil.pdf. (zuletzt abgerufen am 20.07.2022)
86. Paul-Ehrlich-Institut. SARS-CoV-2-Testsysteme. 2022.
<https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/testsysteme.html>. (zuletzt abgerufen am 01.08.2022)
87. Safety ECD-GfHaF. EU Common list of COVID-19 antigen tests. 2022.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/covid-19_eu-common-list-antigen-tests_en.pdf. (zuletzt abgerufen am 01.08.2022)
88. Scheiblauer H, Filomena A, Nitsche A, et al. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021. *Euro Surveill* 2021; **26**(44).
89. Organization WH. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>. (zuletzt abgerufen am 01.08.2022)
90. (DGIIN) DGflluNeV, (DIVI) DIVfi-uNeV, (DGP) DGfPuBeV, (DGI) DGfleV. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline. 28.02.2022 2022.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
91. Sinha S, Rosin NL, Arora R, et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. *Nature Medicine* 2022; **28**(1): 201-11.
92. Medizinprodukte BfAu. Fachinformation zu Paxlovid® (Nirmatrelvir + Ritonavir) für Angehörige der medizinischen Fachkreise (Stand 14.11.2022), 2022.
93. Gesundheit Bf. Ich habe Corona: Was soll ich tun? 2022.
<https://www.zusammengegencorona.de/covid-19/ich-habe-corona-was-soll-ich-tun/>. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
94. Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe, Informationen zu den zugelassenen Impfstoffen. 2022. https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169730&cms_pos=2. (zuletzt abgerufen am 01.08.2022)
95. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): Comirnaty, 2022.

96. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna), 2022.
97. Lamb YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs* 2021; **81**(4): 495-501.
98. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen), 2022.
99. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca), 2022.
100. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): Nuvaxovid, 2022.
101. Agency EM. Human medicine European public assessment report (EPAR): COVID-19 Vaccine (activated, adjuvanted) Valneva, 2022.
102. Gesundheit Bf. Impfdashboard.de Aktueller Impfstatus. 2022. <https://impfdashboard.de>. (zuletzt abgerufen am 26.07.2022)
103. Huang YZ, Kuan CC. Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; **26**(5): 1770-6.
104. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 6-22: Analyse eines SARS-CoV-2-Ausbruchs in einem Alten- und Pflegeheim | Prävention des SARS-CoV-2-Eintrags in Kitas, 2022.
105. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2012; **31**(3): 271-85.
106. Gipson IK. The Ocular Surface: The Challenge to Enable and Protect Vision: The Friedenwald Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2007; **48**(10): 4391-8.
107. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004; **78**(3): 409-16.
108. Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bull* 2010; **81**(2-3): 219-28.
109. Maurin C, He Z, Mentek M, et al. Exploration of the ocular surface infection by SARS-CoV-2 and implications for corneal donation: An ex vivo study. *PLoS Med* 2022; **19**(3): e1003922.
110. Saban O, Levy J, Chowder I. Risk of SARS-CoV-2 transmission to medical staff and patients from an exposure to a COVID-19-positive ophthalmologist. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(10): 2271-4.
111. Ruiz-Lozano RE, Garza-Garza LA, Cardenas-de la Garza JA, Hernandez-Camarena JC. Slit-lamp evaluation during SARS-CoV-2 pandemic: safety first! *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(12): 2865-6.

112. Bostanci Ceran B, Karakoç A, Taciroğlu E. Airborne pathogen projection during ophthalmic examination. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(10): 2275-82.
113. Shao Y, Zhang W. Psychological and Ocular Surface State of Ophthalmologists and Ophthalmic Nurses Working With Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Ophthalmology* 2020; **138**(8): 907-10.
114. Augustin M, Schommers P, Suárez I, et al. Rapid response infrastructure for pandemic preparedness in a tertiary care hospital: lessons learned from the COVID-19 outbreak in Cologne, Germany, February to March 2020. *Eurosurveillance* 2020; **25**(21): 2000531.
115. Gillissen A. [Not Available]. *Pneumo News* 2020; **12**(5): 21-3.
116. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med* 2020; **168**: 105980.
117. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**(6): e38.
118. Pecoraro V, Negro A, Pirotti T, Trenti T. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2022; **52**(2): e13706.
119. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2-Berichte - Archiv 2022. <https://ars.rki.de/Content/COVID19/Archiv.aspx>. (zuletzt abgerufen am 29.07.2022)
120. Robert-Koch-Institut. Laborbasierte Surveillance von SARS-CoV-2 Wochenbericht vom 18.07.2022, 2022.
121. Pataka A, Kotoulas S, Tzinas A, et al. Sleep Disorders and Mental Stress of Healthcare Workers during the Two First Waves of COVID-19 Pandemic: Separate Analysis for Primary Care. *Healthcare* 2022; **10**(8): 1395.
122. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020; **88**: 901-7.
123. Vanhaecht K, Seys D, Bruyneel L, et al. COVID-19 is having a destructive impact on health-care workers' mental well-being. *Int J Qual Health Care* 2021; **33**(1).
124. Marvaldi M, Mallet J, Dubertret C, Moro MR, Guessoum SB. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; **126**: 252-64.
125. Ibar C, Fortuna F, Gonzalez D, et al. Evaluation of stress, burnout and hair cortisol levels in health workers at a University Hospital during COVID-19 pandemic. *Psychoneuroendocrinology* 2021; **128**: 105213.

126. Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr* 2020; **51**: 102119.
127. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* 2020; **323**(21): 2133-4.
128. Organization WH. Tonnes of COVID-19 health care waste expose urgent need to improve waste management systems. 2022. <https://www.who.int/news/item/01-02-2022-tonnes-of-covid-19-health-care-waste-expose-urgent-need-to-improve-waste-management-systems>. (zuletzt abgerufen am 02.08.2022)
129. Celis JE, Espejo W, Paredes-Osses E, Contreras SA, Chiang G, Bahamonde P. Plastic residues produced with confirmatory testing for COVID-19: Classification, quantification, fate, and impacts on human health. *Sci Total Environ* 2021; **760**: 144167.
130. Peng Y, Wu P, Schartup AT, Zhang Y. Plastic waste release caused by COVID-19 and its fate in the global ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021; **118**(47): e2111530118.
131. Aufklärung Bfg. Die Augenhornhauttransplantation. 2020. <https://www.organspende-info.de/gewebespende/transplantierbare-gewebe/augenhornhaut/>. (zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
132. Miner JJ, Platt DJ, Ghaznavi CM, et al. HSV-1 and Zika Virus but Not SARS-CoV-2 Replicate in the Human Cornea and Are Restricted by Corneal Type III Interferon. *Cell Rep* 2020; **33**(5): 108339.
133. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology* 2020; **127**(7): 977-9.
134. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020; **92**(6): 589-94.
135. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology* 2020; **92**(6): 589-94.
136. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine* 2020; **26**(5): 681-7.
137. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocular Immunology and Inflammation* 2020; **28**(5): 721-5.

138. Eriksen AZ, Møller R, Makovoz B, Uhl SA, tenOever BR, Blenkinsop TA. SARS-CoV-2 infects human adult donor eyes and hESC-derived ocular epithelium. *Cell Stem Cell* 2021; **28**(7): 1205-20.e7.
139. Jackson RM, Hatton CF, Spegarova JS, et al. Conjunctival epithelial cells resist productive SARS-CoV-2 infection. *Stem Cell Reports* 2022.
140. Yang C. Does hand hygiene reduce SARS-CoV-2 transmission? *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(5): 1133-4.
141. Lai THT, Tang EWH, Chau SKY, Fung KSC, Li KKW. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; **258**(5): 1049-55.
142. Rokohl AC, Fätkenheuer G, Cursiefen C, Heindl LM. No secret hiding place on the ocular surface: what about after systemic SARS-CoV-2 infection? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; **259**(12): 3817-8.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung. 1: Entwicklung der Fallzahlen im Studienzeitraum in NRW und Deutschland. Quelle: Daten aus dem täglichen Lagebericht des Robert Koch-Instituts vom 22.04.2020 und vom 11.07.2020^{14,15} 11

Abbildung. 2: 7-Tages-Inzidenz in NRW und Köln am ersten und letzten Tag des Studienzeitraumes. Quelle: Daten von der Webseite des Landesentrums für Gesundheit Nordrhein-Westfalen, 2020¹⁶ 12

Abbildung. 3: Struktur eines Coronavirus und des ACE2-Rezeptors der Wirtszelle. Quelle: Mahmood, Z. et.al.,2020²⁹ _____ 13

Abbildung 4: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INM1). Elektronenmikroskopie. Ultradünnschnitt durch eine Verozelle mit Viruspartikeln auf der Oberfläche. Maßstab 100 nm. Quelle: Tobias Hoffmann, Robert Koch-Institut (RKI), 2020³² _____ 14

Abbildung. 5: SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2, Isolat SARS-CoV-2/Italy-INM1). Elektronenmikroskopie, Negativkontrastierung (PTA). Maßstab: 100 nm. Quelle: Robert Koch-Institut (RKI), 2020³² _____ 14

Abbildung 6: Geschlecht _____ 28

Abbildung 7: Ethnie in % _____ 28

Abbildung 8: Einnahme systemisch wirksamer Medikamente _____ 29

Abbildung 9: Gründe für die stationäre Aufnahme; die Patienten, die keiner der angegebenen Kategorien zuordbar waren (n=26), wurden unter „sonstiges“ geführt. _____ 29

Abbildung 10: Anwendung topischer Augenmedikation _____ 30

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Faktoren _____ 30

Tabelle 2: Variablen _____ 32

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse der in dieser Dissertation beschriebenen Studie wurden im Vorfeld unter dem Titel „No secret hiding place? Absence of SARS-CoV-2 on the ocular surface of 1145 hospitalized patients in a pandemic area“ durch Herrn Dr. med. Alexander C. Rokohl verfasst und am 29.01.2021 im „Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology“ online veröffentlicht.¹ (<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05086-3>)