

Originalarbeit

# Pathologie der schweren COVID-19-bedingten Lungenschädigung

Hinweise auf Mechanismen und therapeutische Ansätze

Felix K.F. Kommos<sup>\*1</sup>, Constantin Schwab<sup>\*1</sup>, Luca Tavernar, Johannes Schreck, Willi L. Wagner, Uta Merle, Danny Jonigk, Peter Schirmacher<sup>\*2</sup>, Thomas Longerich<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Die beiden Autoren teilen sich die Erstautorenschaft. <sup>\*2</sup> Die beiden Autoren teilen sich die Letztautorenschaft.

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg: Dr. med. Felix K. F. Kommos, Dr. med. Constantin Schwab, Luca Tavernar, Johannes Schreck, Prof. Dr. med. Peter Schirmacher, Prof. Dr. med. Thomas Longerich

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg: Willi L. Wagner

Zentrum für Translationale Lungenforschung, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Universitätsklinikum Heidelberg: Willi L. Wagner

Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen, Universitätsklinikum Heidelberg: Prof. Dr. med. Uta Merle

Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. med. Danny Jonigk

Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. med. Danny Jonigk

TI Biobank; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Universitätsklinikum Heidelberg: Prof. Dr. med. Peter Schirmacher

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die histomorphologischen Veränderungen der Lungenschädigung bei schwerer Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) sind unzureichend charakterisiert. Wir beschreiben die Sequenz der pathologischen Veränderungen bei COVID-19 und leiten hieraus Therapieansätze ab.

**Methode:** Dreizehn an COVID-19 verstorbene Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll obduziert. Die erhobenen Befunde und die klinischen Daten aus den Patientenakten wurden zueinander in Verbindung gesetzt.

**Ergebnisse:** Es verstarben hauptsächlich Männer (77 %). Das mediane Alter betrug 78 Jahre (Altersspanne: 41–90). Bei der Mehrzahl der Verstorbenen bestanden erhebliche chronische Vorerkrankungen, am häufigsten eine arterielle Hypertonie. Die Obduktionen ergaben in den Lungen charakteristische COVID-19-bedingte, histologische Veränderungen, die bei den meisten Patienten als todesursächlich anzusehen waren. Histologisch zeigte sich eine sequenzielle alveoläre Schädigung. Eine solche Schädigung scheint wesentlich durch eine herdförmige kapilläre Mikrothrombenbildung bedingt zu sein. Sie führt vor oder nach Induktion von Fibrosierungen des Lungenparenchyms zum Tod der Patienten. Eine diffuse Lungenschädigung war ausschließlich bei invasiv beatmeten Patienten nachweisbar.

**Schlussfolgerung:** Obduktionen haben eine zentrale Bedeutung für die systematische Beurteilung neuer Erkrankungen wie COVID-19. Sie bilden die Grundlage für weiterführende mechanistische Untersuchungen und therapeutische Überlegungen. Die autopsisch erhobenen Befunde legen eine herdförmige Schädigung der mikrovaskulären Lungenstrombahn als wesentliche Grundlage der letal verlaufenden Lungenerkrankung durch SARS-CoV-2 nahe. Sie führt möglicherweise auch zu persistierenden Lungenschäden bei Patienten, die von einer schweren COVID-19 genesen sind.

## Zitierweise

Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, Jonigk D, Schirmacher P, Longerich T: The pathology of severe COVID-19 related lung damage—mechanistic and therapeutic implications. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 500–6. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0500

Coronaviren sind behüllte, einzelsträngige RNA-Viren, die beim Menschen meist mild verlaufende Erkältungserkrankungen hervorrufen (1). Sie können jedoch auch zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie dem „severe acute respiratory syndrome“ (SARS) und dem „middle eastern respiratory syndrome“ (MERS) führen (2, 3). Seit Ende des Jahres 2019 breitet sich eine durch das neuartige SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) bedingte Pandemie global aus (4). Menschen, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren, können an der Corona-Krankheit-2019 („coronavirus disease 2019“) (COVID-19) erkranken, und zeigen initial eine meist unspezifische Symptomatik, die Fieber, Muskelschmerz oder Müdigkeit beinhaltet. Nicht selten tritt ein Verlust des Geschmackssinns auf (5). Während die meisten Patienten (circa 80 %) keine oder nur milde Symptome

aufweisen, entwickelt sich bei einigen Patienten eine klinisch relevante Erkrankung, die eine stationäre Aufnahme notwendig macht und bei einem Teil der Patienten zu einem Lungenversagen führt, das eine Beatmungstherapie erforderlich macht. Mit diesem Verlauf ist eine hohe, aber geografisch variable Mortalität assoziiert (6). Faktoren, die eine schwere Erkrankung begünstigen, sind (7, 8):

- hohes Alter
- männliches Geschlecht
- vorbestehende chronische Lungenerkrankungen
- vorbestehende chronische Herzerkrankungen
- Adipositas
- Diabetes mellitus.

Weil eine effektive Impfung (derzeit) nicht zur Verfügung steht, hat die Entschlüsselung der Pathophysiologie von COVID-19 höchste Priorität für die Ent-

wicklung effektiver Therapieansätze. Insbesondere die sequenzielle Abfolge der pathophysiologischen Prozesse, die einen tödlichen Ausgang von COVID-19 bedingen, ist nur unzureichend charakterisiert und verstanden. Vor kurzem veröffentlichte Studien zeigen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion ähnlich einer SARS- oder MERS-Infektion zu einer progressiven Lungenschädigung führen kann (9, 10). Es mehren sich zudem Indizien, dass eine mikrovaskuläre Schädigung an der Progression der Erkrankung beteiligt ist (11–13).

In dieser Arbeit beschreiben wir das Spektrum der bei einer tödlich verlaufenden SARS-CoV-2-Infektion nachweisbaren, histologischen Veränderungen. Diese wurden mithilfe einer auf die Fragestellung angepassten und standardisierten Obduktionstechnik ermittelt und in den klinischen Kontext gesetzt. Hieraus ergeben sich Einblicke in die Pathogenese von COVID-19, die für die Entwicklung therapeutischer Strategien hilfreich sein könnten.

**Material und Methoden**

**Kohorte**

Im Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg wurden zwischen dem 26. 3. und 23. 5. 2020 alle Patienten dokumentiert, die im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion verstorben waren. Die Infektion wurde vor oder während des Krankenhausaufenthalts durch nasopharyngealen Abstrich und einen auf Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) basierendem Nachweis gesichert. Die Studie wurde vorab von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt (Nr. S-242/2020) und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

**Klinisch-pathologische Obduktion**

Alle Obduktionen erfolgten nach einem standardisierten Verfahren. Bei der äußeren und inneren Leichen-schau wurden alle organisatorischen und räumlichen Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt, die zum Personal- und Infektionsschutz notwendig sind. Um die Aerosol-/Staubbildung zu verringern, wurde (mit Ausnahme bei einer Patientin mit klinisch relevanter neurologischer Symptomatik) auf eine Eröffnung des Schädels verzichtet und somit keine Hirnsektion vorgenommen.

Alle Befunde wurden standardisiert dokumentiert und Gewebeproben wurden schnellstmöglich mit 4-prozentigem, neutralgepuffertem Formalin fixiert. Es wurden mindestens vier Proben vom Herzen sowie je eine Probe von jeder Niere, der Milz, der Leber und den Nebennieren asserviert. Die Lungen wurden – nach Instillation von 4-prozentigem, neutralgepuffertem Formalin in die Trachea und die großen Pulmonalgefäße – für mindestens drei Tage in einem ausreichend großen, formalingefüllten Behälter fixiert. Die fotodokumentierte Aufarbeitung der Lungen erfolgte in axialer Ebene (1 cm breite Lamellen).

TABELLE 1

**Pulmopathologische Befunde der obduzierten SARS-CoV-2-Kohorte (n = 10)**

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Dauer der Erkrankung (d)	12	16	7	6	12	22	23	32	27	34	33	40	32
künstliche Beatmung (d)	keine	12	keine	keine	keine	7	8	6	20	15	24	31	22
Lungengewicht in g (kombiniert)	1 990	2 650	2 200	2 150	2 100	2 350	2 650	2 100	2 350	2 400	1 840	2 240	2 100
Mikrothrombennachweis	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja
alveoläres Ödem	diffus	fokal	diffus	fokal	fleckförmig	fokal	nein	nein	nein	fokal	nein	fokal	diffus
alveoläre Hämorrhagie	nein	nein	fokal	fokal	nein	fokal	fokal	fokal	fleckförmig	fokal	fokal	fokal	nein
hyaline Membranen	fleckförmig	fokal	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fokal	keine	fokal	fokal	fleckförmig	fokal	keine
Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten	keine	fleckförmig	fokal	deutlich	fokal	fokal	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fleckförmig	fokal
squamöse Metaplasie	nein	fokal	nein	fleckförmig	fokal	nein	fokal	fokal	fokal	fokal	fokal	fokal	fokal
mehrkernige Zellen	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein
akute Entzündung	keine	keine	fleckförmig	fleckförmig	keine	fleckförmig	keine	keine	fleckförmig	fleckförmig	nein	fleckförmig	fleckförmig
lympho-histiozytäre Entzündung*	M	PB	PB	PB, I	I	PB, I	PB, I	PB, I	I	I	PB, I	PB, I	PB, I
interstitielle Fibrose	keine	mild/fokal	keine	mild/fokal	mild/fokal	keine	keine	mild/fokal	deutlich	deutlich	deutlich	mild/ fokal	mild/fokal

d. Tage; \* lympho-histiozytäre Entzündung; M, mild; PB, peribronchiale Aggregate; I, interstitielle Aggregate

Klinisch-pathologische Charakteristika der Obduktionskohorte mit SARS-CoV-2-Infektion (n = 10)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alter	41	78	80	81	90	84	79	82	60	71	76	76	72
Geschlecht	m	m	m	w	w	m	m	m	m	m	w	m	m
Body-Mass-Index	29,0	23,4	23,2	30,0	28,2	26,2	26,3	24,4	27,8	24,3	20,7	27,1	36,5
Nikotinabusus	n. b.	Ø	Ø	n. b.	n. b.	n. b.	Ø	Z. n.	n. b.	Ø	n. b.	n. b.	Z. n.
Komorbidität	FLD	Ø	Z. n. PCA (2004)	AH, COPD, MeIS	AH, DM, MeIS, NI	KHK	AH, DM, KHK, DCMP	AH, COPD, KHK	AH, SA	KHK	AH, DM	AH, DM, KHK	AH, DM, KHK, MeIS, NI
Dauer der Erkrankung (d)	12	16	7	6	12	22	23	32	27	34	33	40	32
Zeit bis Diagnose (d)	11	0	6	4	2	13	14	1	0	3	0	7	10
Krankenhausaufenthalt (d)	2	12	1	3	10	9	9	28	27	30	24	33	19
Keimnachweis (BAL)	Ø	Ps. ae.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ps. ae.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ps. ae.
künstliche Beatmung (d)	abgelehnt	12	Ø	abgelehnt	abgelehnt	7	8	6	20	15	24	31	22
medikamentöse Therapie	AB	AB, IMT, VH	Ø	AB, IMT	AB, IMT	AB, IMT, VH	AB, IMT, VH	AB, IMT, PA	AB, IMT, PA, TNFI	AB, AV, IMT, VH	AB, IMT, VH	AB, AV, IMT, VH	AB, AV, IMT, VH
D-Dimer (< 0,5 mg/l)	n. b.	>35	n. b.	>35	6,03	> 35	> 35	1,17	15,3	19,9	5,07	21,6	3,41
Todesursache	KPV	PV	KPV	KPV	KPV	PV	PV	IB	PV	PV	PV	KPV	PV

AB, Antibiose (Piperacillin/Tazobactam/Casportugin); AH, arterielle Hypertonie; AV, antivirale Therapie (Aciclovir); BAL, bronchoalveoläre Lavage; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; d, Tage; DCMP, dilatative Kardiomyopathie; DM, Diabetes mellitus Typ 2; FLD, Fettlebererkrankung; IB, intestinale Blutung; IMT, immunmodulatorische Therapie (Hydroxychloroquin/Maraviroc); KHK, koronare Herzkrankheit; KPV, kardiolunales Versagen; MeIS, metabolisches Syndrom; m, männlich; n. b., nicht bekannt; NI, chronische Niereninsuffizienz; PA, prophylaktische Antikoagulation (Enoxaparin 2 x 40 mg/d); PCA, Prostatakarzinom; Ps. ae., Pseudomonas aeruginosa; PV, pulmonales Versagen; SA, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew); TNFI, Anti-Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Antikörper (Golimumab); VH, Vollheparinisierung (1 000 IE Heparin/l); w, weiblich; Z. n., Zustand nach

Von jedem Lungenlappen wurden drei repräsentative Proben für die histologische Aufarbeitung entnommen. Zudem wurden Frischgewebsproben in flüssigem Stickstoff schockgefroren und in der Gewebebank des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) asserviert.

**Histologie**

Nach Paraffineinbettung wurden histopathologische Schnittpräparate von allen Proben angefertigt und nach Standardprotokollen gefärbt, wobei grundsätzlich eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) vorgenommen wurde. Zusätzlich wurden die Lungen- und Nierengewebschnitte mit Periodsäure-Schiff(PAS)-Reaktion und saurem Fuchsin-Orange G (AFOG) gefärbt.

Eisenfärbungen wurden von Leber- und Lungenproben angefertigt und die Lebergewebe wurden zudem mittels PAS nach Diastaseverdau sowie modifiziert nach Gomori gefärbt.

Mindestens vier Pathologen (FKFK, CS, LT, DJ, TL, PS) mikroskopierten und beurteilten die histologischen Schnittpräparate. Die Bewertung der histologischen Veränderungen des Lungengewebes erfolgte standardisiert anhand eines modifizierten Scoring-Systems für die Graduierung von Lungenschäden (Tabelle 1) (14).

**Ergebnisse Kohorte**

Während des Gipfels der pandemischen COVID-19-Welle verstarben am Universitätsklinikum Heidelberg 17 SARS-CoV-2-positive Patienten (eTabelle). Bei 76 % der Verstorbenen (n = 13) wurde eine klinisch-pathologische Obduktion durchgeführt. Hierbei handelte es sich um drei Frauen und zehn Männer mit einem medianen Alter von 78 Jahren (Mittelwert: 74,6, Spanne: 41–90 Jahre) und einem mittleren Body-Mass-Index von 26,7 kg/m<sup>2</sup> (Spanne: 20,7–30,0 kg/m<sup>2</sup>).

Alle Patienten wurden wegen des Verdachts auf eine SARS-CoV-2-Infektion ins Krankenhaus eingewiesen. Die mittlere Hospitalisierungszeit betrug 15,9 Tage (Spanne: 1–33 Tage) und im Mittel vergingen von Beginn der Symptome bis zum Tod der Patienten 21,9 Tage (Spanne: 6–40 Tage).

In der bronchoalveolären Lavage konnte bei drei Patienten eine bakterielle (Super-)Infektion durch Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen werden. Neun Patienten wurden invasiv beatmet mit einer mittleren Dauer von 16,1 Tagen (Spanne:

6–31 Tage). Die übrigen vier Patienten erhielten eine bedarfsangepasste, nichtinvasive Sauerstofftherapie. Drei der Verstorbenen lehnten eine klinisch indizierte Intubation und invasive Beatmung ab und wurden palliativ behandelt. Neun der Verstorbenen bekamen eine prophylaktische beziehungsweise therapeutische Antikoagulation.

Bei zehn Verstorbenen waren klinisch relevante Vorerkrankungen bekannt, wobei es sich meist um eine arterielle Hypertonie (n = 8) handelte. Daneben waren bei diesen Patienten anamnestisch außerdem folgende Erkrankungen bekannt:

- koronare Herzerkrankung (n = 6)
- Diabetes mellitus Typ 2 (n = 5)
- metabolisches Syndrom (n = 3)
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n = 2)
- chronische Niereninsuffizienz (n = 2)
- dilatative Kardiomyopathie (n = 1).

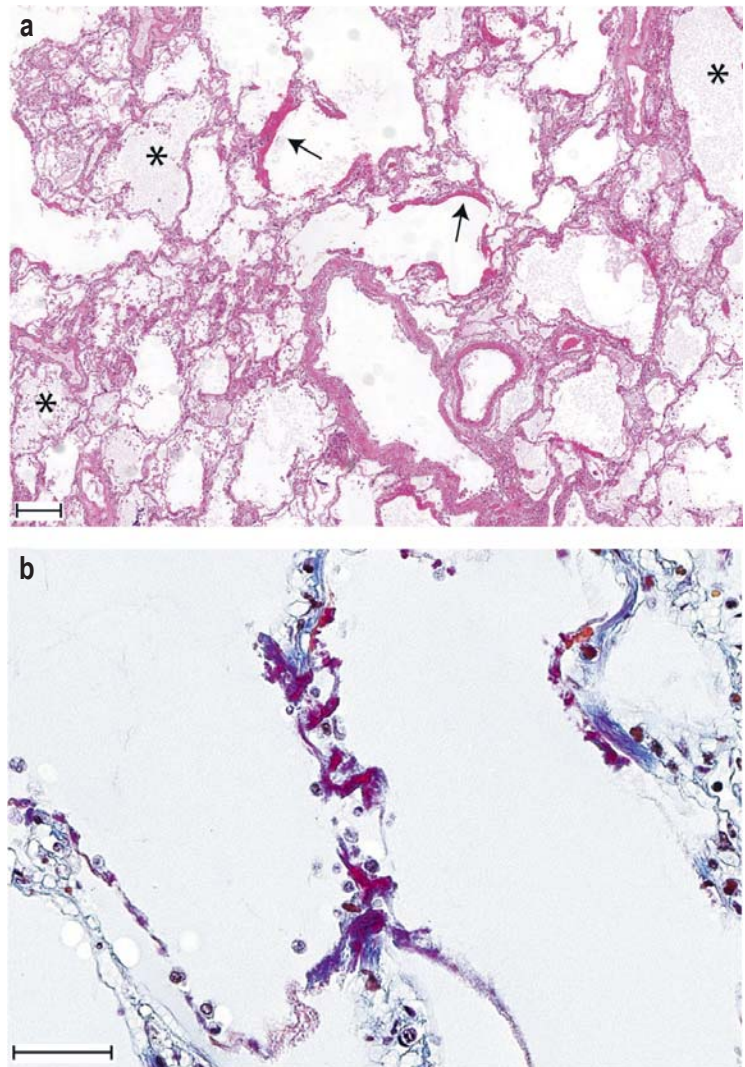
Einer der Verstorbenen befand sich zum Zeitpunkt der Infektion aufgrund einer Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) unter Therapie mit einem Anti-Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Antikörper (Golimumab 50 mg/4 Wochen). Die klinischen Charakteristika der untersuchten Kohorte sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

### Klinisch-pathologische Obduktionsbefunde

Die in der autopsisch untersuchten Kohorte erhobenen Befunde ergaben ein wiederkehrendes Muster an histologischen Lungenveränderungen. Die Lungenpathologie war bei zwölf Patienten zumindest im Wesentlichen als todesursächlich anzusehen. Sofern neben alveolären kapillären Mikrothrombosen auch Zeichen einer akuten Rechtsherzinsuffizienz nachweisbar waren, wurde eine kardiopulmonale Todesursache, das heißt ein Zusammenwirken von pulmonaler Schädigung und akutem Rechtsherzversagen, postuliert (*Tabelle 2*).

Ein Patient verstarb unabhängig von COVID-19 drei Tage nach Entwöhnung von der invasiven Beatmungstherapie, unmittelbar vor der geplanten Entlassung, an einer akuten unteren intestinalen Blutung bei Divertikulitis, nachdem er weitere therapeutische Maßnahmen abgelehnt hatte.

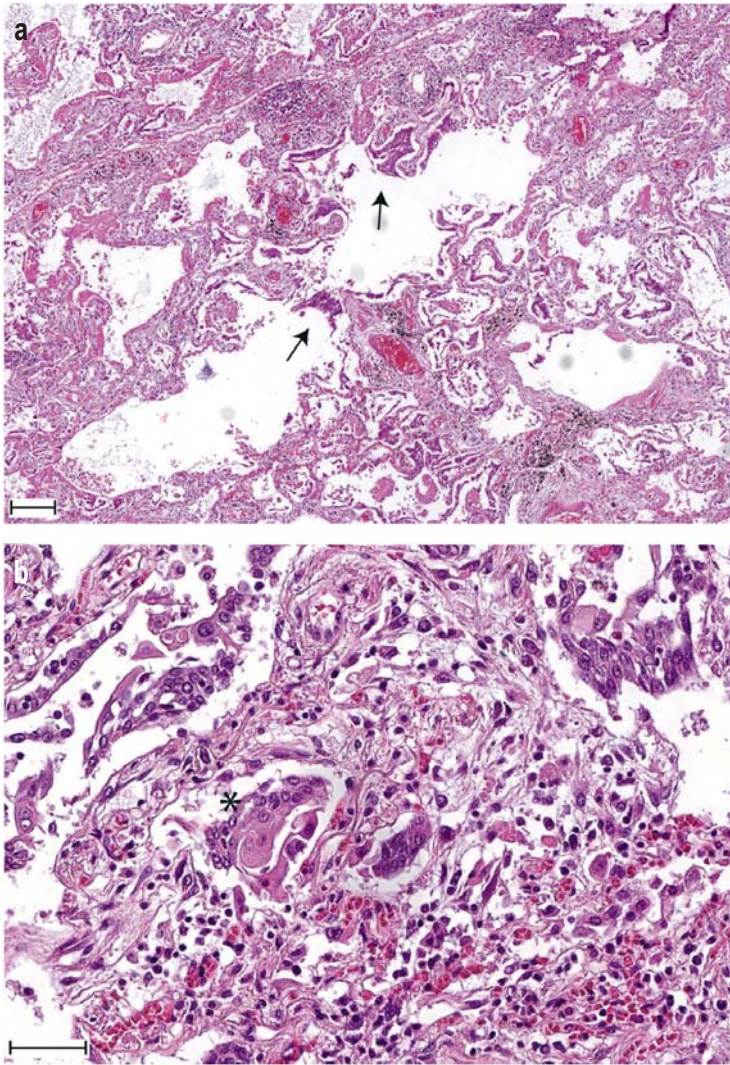
Bei allen Verstorbenen fand sich eine variabel ausgeprägte Konsolidierung des Lungenparenchyms. Histologisch bestand ein fleckförmig nachweisbarer Alveolarschaden, der mit einer Mikrothrombosierung alveolärer Kapillaren (n = 7) und intraalveolären Einblutungen (n = 9) vergesellschaftet war. Patienten, die in der frühen Krankheitsphase verstorben waren (innerhalb der ersten zwei Wochen), wiesen bereits ohne stattgehabte invasive Beatmung einen fleckförmigen mikrovaskulären Schaden mit Ödembildung und Ausbildung alveolärer hyaliner Membranen auf (*Abbildung 1*). In weiter fortgeschrittenem Stadium zeigte sich eine Hyperplasie und Plattenepithelmetaplasie der Pneumozyten. Zudem waren intraalveolär vereinzelt mehrkernige Zellen und eine vermehrte, interstitielle, vorwiegend lymphozytäre Infiltration zu erkennen (*Abbildung 2*).



**Abbildung 1:** Patient 3 (Erkrankungsdauer 7 Tage; keine invasive Beatmung):  
a) fleckförmiges Ödem (\*) und fokale Ausbildung alveolärer hyaliner Membranen (Pfeile); (Hämatoxylin-Eosin-Färbung [HE], Balken entspricht 200  $\mu$ m)  
b) alveoläres Septum mit fibrinoidem Mikrothrombus (Färbung mit saurem Fuchsin-Orange G [AFOG], Balken entspricht 50  $\mu$ m)

Bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer zeigten sich prominente entzündliche Infiltrate und interstitielle Kollagenfaserablagerungen (*Abbildung 3*). Nach stattgehabter invasiver Beatmung waren die hyperplastischen und metaplastischen Veränderungen der Pneumozyten sowie die interstitiellen Fibrosierungen stärker und teilweise diffus ausgebildet. Die pulmpathologischen Veränderungen sind detailliert in *Tabelle 1* aufgeführt.

Bei keinem der von uns obduzierten Patienten fanden sich eine tiefe Beinvenenthrombose oder makroskopisch sichtbare Thromboembolien der Pulmonalarterien. In keinem anderen Organ konnten entzündliche Veränderungen oder Mikrothromben festgestellt werden, sodass keine morphologisch fassbaren, extrapulmonalen Veränderungen dokumentiert werden konnten, die spezifisch der COVID-19 zuzuordnen waren.



**Abbildung 2:** Patient 4 (Erkrankungsdauer 6 Tage; keine invasive Beatmung):  
 a) fleckförmiger Alveolarschaden mit lokal vermehrten interstitiellen lymphozytären Infiltraten, und squamöser Metaplasie der Typ-II-Pneumozyten (Pfeile); (Hämatoxylin-Eosin-Färbung [HE], Balken entspricht 200 µm)  
 b) dystelektatische Alveole mit mehrkernigen Zellen (\*); (Hämatoxylin-Eosin-Färbung [HE], Balken entspricht 50 µm)

**Diskussion**

Wir berichten über die autoptisch erhobenen Befunde von 13 infolge COVID-19 verstorbenen Patienten. Die Charakteristika unserer Kohorte ähneln anderen berichteten Fallserien und den demografischen Charakteristika der in Deutschland schwer an COVID-19 erkrankten Patienten. Daher ist davon auszugehen, dass die hier dargestellten klinischen und pathologischen Befunde trotz der begrenzten Fallzahl und dem monozentrischen Studiendesign das Spektrum der COVID-19-Manifestationen widerspiegeln (9, 15, 16).

Während zwölf der von uns untersuchten Patienten durch pulmonales oder kardio-pulmonales Versagen, das in unmittelbarem Zusammenhang mit COVID-19 stand, verstarben, hatte sich ein Patient klinisch bereits von einem schweren COVID-19-Verlauf erholt und

verstarb vor geplanter Entlassung an den Folgen einer unteren intestinalen Blutung. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein kleiner Teil der (symptomatischen) SARS-CoV-2-positiven Patienten unabhängig von einer COVID-19 verstirbt.

In dieser Studie konnten außerhalb der Lunge keine COVID-19-spezifischen Veränderungen nachgewiesen werden. Eventuelle zentralnervöse Manifestationen müssen mangels Untersuchung von dieser Feststellung ausgenommen werden. Im Gegensatz zu einer kürzlich publizierten Studie konnten wir keine tiefen Beinvenenthrombosen oder makroskopisch sichtbaren Thromboembolien der Pulmonalarterien finden (17). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Mehrzahl (n = 9) der in unserer Studie untersuchten Verstorbenen während der stationären Behandlung eine antikoagulative Behandlung in therapeutischer Dosierung erhielt.

Schwere, potenziell vital gefährdende Vorerkrankungen waren – wenngleich auch bei unseren Patienten nachweisbar – keine Grundvoraussetzung für einen tödlichen Verlauf von COVID-19. Neben den in unserer Studie bestätigten Risikofaktoren wie hohes Alter und männliches Geschlecht erscheint es denkbar, dass weitere (zum Beispiel genetische oder immunologische) Faktoren für eine tödlich verlaufende COVID-19 prädisponieren.

Anhand der histologischen Befunde lässt sich eine spezifische Abfolge der schwergradigen Lungenpathologie bei COVID-19 ableiten. Unsere standardisierte Entnahme und pathomorphologische Untersuchung der Lungengewebe ergab, dass frühe Veränderungen, korrelierend zu prämortalen bildgebenden Befunden, fleckförmig im Lungenparenchym manifestiert sind (18). Sie beinhalten Mikrothrombosierungen alveolärer Kapillaren mit assoziierter fokaler Fibrinexsudation in die Alveolen, die sich offenbar aufgrund eines mikrovaskulären Schadens entwickeln. In der Folge bilden sich in belüfteten Alveolen hyaline Membranen und eine prominente Hyperplasie sowie eine squamöse Metaplasie der Typ-II-Pneumozyten aus. Mit Fortschreiten der Erkrankung manifestiert sich die Schädigung diffus und geht im Weiteren (innerhalb von zwei Wochen) in einen progressiven fibrotischen Umbau der Alveolar-septen über. In diesem Stadium finden sich Lungenabschnitte mit akutem Alveolarschaden, Hyperplasie und squamöser Metaplasie von Typ-II-Pneumozyten neben Regionen mit Ablagerungen von jungem Kollagen.

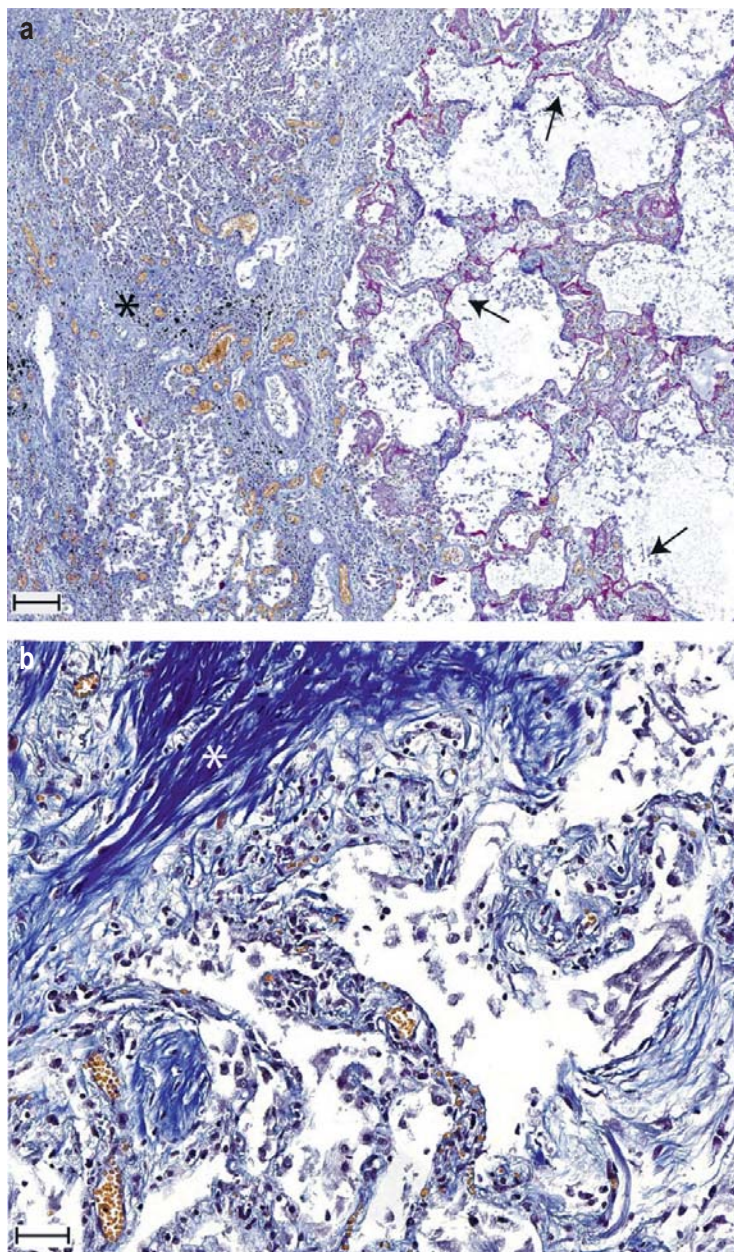
Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die mikrovaskuläre Lungenstrombahn bei schwer an COVID-19 erkrankten Patienten frühzeitig geschädigt wird und einen wesentlichen Pathomechanismus in der Progression zur klinisch schwergradigen Erkrankung darstellt. Der Nachweis von Coronavirus-Partikeln in Endothelzellen mit einhergehender Endotheliitis stützt diese Hypothese weiter (12). Es bleibt jedoch offen, ob diese mikrovaskuläre Erkrankung Folge des Endothelzellschadens, einer erhöhten Thrombogenität beziehungsweise COVID-19-assoziierten Koagulopathie oder eines Zusammenwirkens dieser Fakto-

ren ist. Bei einigen unserer untersuchten Patienten konnte auch eine Prädisposition zur mikrovaskulären Endothelschädigung der pulmonalen Strombahn durch die Vorerkrankungen nicht ausgeschlossen werden, wie zum Beispiel bei Patient 7 mit pulmonaler Vorschädigung bei dilatativer Kardiomyopathie oder den Patienten 4 und 8 mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung.

Die in dieser Studie gezeigte Schädigung der pulmonalen Mikrostrombahn bietet einen pathophysiologischen Erklärungsansatz für die klinische Konstellation einer bereits frühzeitig erniedrigten Sauerstoffsättigung bei noch nahezu normaler Dehnbarkeit (Compliance) der Lungen (19). Eine stringente Thromboseprophylaxe erscheint daher sinnvoll und könnte bereits frühzeitig hilfreich sein, sie kann jedoch – wie in unserem Kollektiv nachweisbar – die Mikrothrombosierung nicht sicher verhindern. Daher stellt sich die Frage, ob insbesondere bei steigendem D-Dimer eine weitere fibrinolytische Therapie erwogen werden sollte, um eine progressive Lungenschädigung zu verhindern. Laut einer Pressemitteilung zur RECOVERY-Studie (NCT04381936) soll niedrig-dosiertes Dexamethason die Sterblichkeit bei schwerer COVID-19 reduzieren (20). Dies kann möglicherweise auf eine vaskuläre Dexamethason-Wirkung zurückgeführt werden (21).

Die in unserer Kohorte nachweisbaren mit COVID-19 assoziierten Lungenveränderungen, wie Fibrinexsudation, hyaline Membranen und Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, finden sich auch bei Patienten mit anderen viral bedingten Lungenschädigungen (zum Beispiel Influenza, SARS, MERS) (9, 10). Im Gegensatz zu anderen viralen Lungenerkrankungen sind gemäß unserer Daten und anderer Untersuchungen alveoläre kapilläre Mikrothrombosierungen bei COVID-19 wesentlich häufiger zu beobachten (12, 13).

Bei invasiv beatmeten Patienten war das parenchymatöse Schädigungsmuster deutlich stärker ausgeprägt. Eine Beatmungsdauer von mehr als zehn Tagen ging mit einer fleckförmigen Hyperplasie sowie mit einer zumindest fokalen squamösen Metaplasie der Typ-II-Pneumozyten einher. Außerdem zeigte sich bei sechs dieser Patienten eine interstitielle und alveoläre Fibrosierung, die bei drei von sechs Patienten nicht nur fokal ausgebildet war. Ob in diesen Fällen die Erkrankungsschwere und Verlängerung der Erkrankungsdauer per se oder die langfristige invasive Beatmung (mit teils hohen Beatmungsdrücken bei hohem Sauerstoffpartialdruck) maßgeblich für die organisierenden Veränderungen der schweren Lungenschädigung war, kann nur in Studien mit adäquaten Kontrollgruppen geklärt werden. Gleiches gilt für den Stellenwert der extrakorporalen Membranoxygenierung bei der Therapie von COVID-19 und für die Frage, ob die pulmonale Fibrosierung auch nichtletal verlaufender, schwerer COVID-19 zu einer andauernden signifikanten Funktionseinschränkung führen kann.



**Abbildung 3:** Patient 10 (Erkrankungsdauer 34 Tage; 15 Tage invasive Beatmung):  
a) Nebeneinander von akuter Schädigung mit hyalinen Membranen (Pfeile) und fibrotischem Umbau (\*); (Färbung mit saurem Fuchsin-Orange G [AFOG], Balken entspricht 200 µm)  
b) Alveolarsepten überwiegend durch ein lockeres Bindegewebe verbreitert, fokal (\*) eine kollagenfaserreiche und zellarme Fibrosierung (AFOG, Balken entspricht 50 µm)

### Fazit

Die erhobenen Obduktionsergebnisse belegen eine sequenzielle Abfolge der Prozesse einer Lungenschädigung bei letal verlaufender COVID-19, wobei die pulmonalen mikrovaskulären Thrombosierungen eine zentrale Rolle spielen. Die Befunde geben Hinweise auf therapeutische Ansatzpunkte, die helfen könnten, die Anzahl an Patienten mit schwer verlaufender COVID-19 zu reduzieren, und bilden die Grundlage für künftige mechanistische Analysen.

## Kernaussagen

- Obduktionen haben eine zentrale Bedeutung für die systematische Beurteilung neuer Erkrankungen wie COVID-19 und bilden die Grundlage für weiterführende mechanistische Untersuchungen.
- Die autoptisch nachweisbaren pulmonalen Veränderungen bei schwergradiger COVID-19 zeigen eine charakteristische Sequenz und Verteilung der Schädigung.
- Bei der schwergradigen COVID-19 finden sich in allen Erkrankungsstadien alveoläre kapilläre Mikrothromben.
- Der histomorphologische Gesamtaspekt der Lungenschädigung deutet darauf hin, dass die alveoläre kapilläre Schädigung wesentlich für die Erkrankungsprogression ist und zur Entwicklung eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) beiträgt.
- Die in den Lungen von Patienten mit COVID-19 nachweisbaren histologischen Veränderungen erklären die klinische Problematik einer bereits früh auftretenden Oxygenierungsstörung bei noch normaler Compliance des Lungengparenchyms.

## Danksagung

Wir danken Martin Bär und seinem Team für die Unterstützung bei den Obduktionen der Patienten mit COVID-19 und der Biobank des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) für die Asservierung und Verwaltung der biologischen Proben.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Manuskriptdaten

eingereicht: 28. 5. 2020, revidierte Fassung angenommen: 22. 6. 2020

## Literatur

1. Holmes KV: SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003; 348: 1948–51.
2. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al.: Identification of a novel coronavirus with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967–76.
3. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al.: Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 584–94.
4. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR: Covid-19—Navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382: 1268–9.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; in press.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.

8. Jordan RE, Adab P, Cheng KK: Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; 368: m1198.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420–2.
10. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY: Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 700–4.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–8.
12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; in press.
13. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al.: Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; in press
14. Rosen DG, Lopez AE, Anzalone ML, et al.: Postmortem findings in eight cases of influenza A/H1N1. *Mod Pathol* 2010; 23: 1449–57.
15. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, et al.: Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* 2020; in press.
16. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al.: Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020; in press.
17. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al.: Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; in press.
18. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al.: Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295: 200463.
19. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al.: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46: 1099–102.
20. University of Oxford: Dexamethasone reduces death in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-dexamethasone-reduces-death-hospitalised-patients-severe-respiratory-complications> (last accessed on 25 June 2020).
21. Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM, Barnes PJ: Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 605–9.

## Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Thomas Longerich  
 Pathologisches Institut Uniklinikum Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 224  
 69120 Heidelberg  
 thomas.longerich@med.uni-heidelberg.de

## Zitierweise

Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, Jonigk D, Schirmacher P, Longerich T: The pathology of severe COVID-19 related lung damage—mechanistic and therapeutic implications. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 500–6. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0500

Dieser Beitrag erschien online am 2. 7. 2020 (online first) auf [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

[Zusatzmaterial](http://www.aerzteblatt.de/20m0500)  
 eTabelle:

[www.aerzteblatt.de/20m0500](http://www.aerzteblatt.de/20m0500) oder über QR-Code



## Die Kurzmitteilung (research letter)

Diese Rubrik eignet sich für Originaldaten, die in komprimierter Form darstellbar sind. Das Manuskript kann 750 Wörter lang sein und 2 kompakte Tabellen oder Grafiken sowie maximal 5 Referenzen umfassen. Eine Zusammenfassung ist nicht vorgesehen.

Zusatzmaterial zu:

## Pathologie der schweren COVID-19-bedingten Lungenschädigung

Hinweise auf Mechanismen und therapeutische Ansätze

Felix KF Kommos, Constantin Schwab, Luca Tavernar, Johannes Schreck, Willi L Wagner, Uta Merle, Danny Jonigk, Peter Schirmacher, Thomas Longerich

Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 500–6. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0500

### eTABELLE

**Charakteristika aller SARS-CoV-2-positiven Patienten, die im Universitätsklinikum Heidelberg\* zwischen dem 26. 3. und 23. 5. 2020 dokumentiert wurden (n = 17)**

Patient	Alter	Geschlecht	Obduktion
1	41	m	ja
2	78	m	ja
3	80	m	ja
4	81	w	ja
5	90	w	ja
6	84	m	ja
7	79	m	ja
8	82	m	ja
9	60	m	ja
10	71	m	ja
11	76	w	ja
12	76	m	ja
13	72	m	ja
14	87	m	nein
15	66	m	nein
16	84	m	nein
17	84	m	nein

(\* in der Prosektur des Pathologischen Instituts); m, männlich; w, weiblich