

Klinische Merkmale von 140 mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten in Wuhan, China

Jin-jin Zhang

Abteilung für Allergologie, Zhongnan Krankenhaus der Wuhan Universität, Wuhan, China

Xiang Dong

Abteilung für Allergologie, Zhongnan Krankenhaus der Wuhan Universität, Wuhan, China

Yi-Yuan Cao

Klinik für Radiologie, Zhongnan Hospital der Wuhan University, Wuhan, China

Ya- Dong Yuan

Abteilung für Atemwegs- und Intensivmedizin, Zweites Krankenhaus der Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

Yi-bin Yang

Abteilung für Atemwegs- und Intensivmedizin, Zhongnan- Krankenhaus der Wuhan-Universität, Wuhan, China

Du- Qin Yan

Abteilung für Infektionskrankheiten, Nr. 7 Krankenhaus von Wuhan, Wuhan, China

Cezmi A. Akdis

Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF), Universität Zürich, Davos, Schweiz

Ya- Dong Gao

Korrespondierender Autor

E-Mail-Adresse: gaoyadong@whu.edu.cn

Abteilung für Allergologie, Zhongnan Krankenhaus der Wuhan Universität, Wuhan, China

Korrespondenz

Ya- dong Gao, Abteilung für Allergologie, Zhongnan- Krankenhaus der Wuhan-Universität, Wuhan 430071, Hubei, China.

E-Mail: gaoyadong@whu.edu.cn

Jin-jin Zhang

Abteilung für Allergologie, Zhongnan Krankenhaus der Wuhan Universität, Wuhan, China

Xiang Dong

Abteilung für Allergologie, Zhongnan Krankenhaus der Wuhan Universität, Wuhan, China

Yi-Yuan Cao

Klinik für Radiologie, Zhongnan Hospital der Wuhan University, Wuhan, China

Ya- Dong Yuan

Abteilung für Atemwegs- und Intensivmedizin, Zweites Krankenhaus der Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

Yi-bin Yang

Abteilung für Atemwegs- und Intensivmedizin, Zhongnan- Krankenhaus der Wuhan-Universität, Wuhan, China

Du- Qin Yan

Abteilung für Infektionskrankheiten, Nr. 7 Krankenhaus von Wuhan, Wuhan, China

Cezmi A. Akdis

Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF), Universität Zürich, Davos, Schweiz

Erstveröffentlichung: 19. Februar 2020

<https://doi.org/10.1111/all.14238>

Zitate: [2](#)

Jin-jin Zhang und Xiang Dong haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Abstrakt (Übersetzung)

Hintergrund

Die durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) verursachte Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) ist weit verbreitet. Wir wollen die klinischen Merkmale und den Allergiestatus von mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten untersuchen.

Methoden

Elektronische Patientenakten, einschließlich Demografie, klinischer Manifestation, Komorbiditäten, Labordaten und radiologischem Material von 140 COVID-19-Patienten im Krankenhaus, mit bestätigtem Ergebnis einer SARS-CoV-2-Virusinfektion, wurden extrahiert und analysiert.

Ergebnisse

Es wurde ein Verhältnis von männlichen (50,7%) und weiblichen COVID-19-Patienten von ungefähr 1: 1 mit einem mittleren Gesamtafter von 57,0 Jahren gefunden. Alle Patienten waren ambulant erworbene Fälle. Fieber (91,7%), Husten (75,0%), Müdigkeit (75,0%) und gastrointestinale Symptome (39,6%) waren die häufigsten klinischen Manifestationen, während Bluthochdruck (30,0%) und Diabetes mellitus (12,1%) die häufigsten Begleiterkrankungen waren. Arzneimittelüberempfindlichkeit (11,4%) und Urtikaria (1,4%) wurden von mehreren Patienten selbst gemeldet. Asthma oder andere allergische Erkrankungen wurden von keinem der Patienten gemeldet. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD, 1,4%) und derzeitige Raucher (1,4%) waren selten. Bilaterale Mattglas- oder fleckige Opazität (89,6%) war das häufigste Anzeichen für einen radiologischen Befund. Bei den meisten Patienten wurden Lymphopenie (75,4%) und Eosinopenie (52,9%) beobachtet. Die Eosinophilenzahlen im Blut korrelieren positiv mit den Lymphozytenzahlen bei schweren ($r = 0,486, P < 0,001$) und nicht schwerwiegenden ($r = 0,469, P < 0,001$) Patienten nach Krankenhouseinweisung. Signifikant höhere Spiegel an D-Dimer, C-aktivem Protein und Procalcitonin waren bei schweren Patienten im Vergleich zu nicht-schweren Patienten assoziiert (alle $P < 0,001$).

Fazit

Eine detaillierte klinische Untersuchung von 140 COVID-19-Fällen im Krankenhaus legt nahe, dass Eosinopenie zusammen mit Lymphopenie ein potenzieller Indikator für die Diagnose sein könnte. Allergische Erkrankungen, Asthma und COPD sind keine Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion. Älteres Alter, eine hohe Anzahl von Komorbiditäten und deutlichere Laboranomalien waren mit schweren Patienten verbunden.

1. EINLEITUNG

Ein neues Mitglied des humanen Coronavirus, das kürzlich in Wuhan, China, neu identifiziert wurde und jetzt vom Internationalen Komitee für Taxonomie von Viren (ICTV) offiziell als SARS-CoV-2 (schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2) bezeichnet wird, ist ein neuer Stamm von RNA-Viren das wurde bisher beim Menschen nicht identifiziert. Studien haben gezeigt, dass die durch SARS-CoV-2 verursachte Krankheit, die kürzlich von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019) bezeichnet wurde, bei Infizierten Symptome wie Fieber, trockener Husten, Atemnot, Müdigkeit und Lymphopenie hervorrufen kann Patienten. In schwereren Fällen können Infektionen, die eine virale

Pneumonie verursachen, zu einem schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS) und sogar zum Tod führen. [1](#) - [4](#) Seit dem ersten Bericht von COVID-19 im Dezember 2019 in Wuhan, China, entwickelt sich der Ausbruch der Krankheit derzeit kontinuierlich weiter. Bis zum 16. Februar 2020 umfassen die Standorte mit bestätigten SARS-CoV-2-Fällen 25 Länder. Weltweit wurden 73 332 Fälle bestätigt, darunter 72 528 Fälle in China und 804 Fälle außerhalb Chinas. [5](#) Insgesamt 1870 Patienten sind an dieser Virusinfektion gestorben. [5](#)

Es wurde festgestellt, dass SARS-CoV-2 zur Beta-Coronavirus-2b-Linie im phylogenetischen Baum gehört. Bei der Untersuchung des Genoms von SARS-CoV-2 in voller Länge wurde festgestellt, dass dieses neuartige Virus 87,99% Identitätssequenzierung mit dem Fledermaus-SARS-ähnlichen Coronavirus [6](#) und ~ 80% Identitätsnukleotid mit dem ursprünglichen SARS-Epidemievirus gemeinsam hatte. [7](#) Basierend auf den vorläufigen Informationen dieses neuartigen Virus wird angenommen, dass SARS-CoV-2 das dritte zoonotische humane Coronavirus des Jahrhunderts ist. [8](#) Darüber hinaus deuten klinische Beweise darauf hin, dass dieses Virus von Person zu Person übertragbar ist. [9](#), [10](#) Derzeit ist noch unklar, woher SARS-CoV-2 stammt und welche tierischen Zwischenvektoren vorhanden sind, sowie über den Mechanismus dieses Virus, dh die Ausbreitung zwischen Personen.

Trotzdem haben viele Artikel die klinischen Merkmale von COVID-19-Patienten bisher festgestellt, [1](#) - [4](#) die allergischen Aspekte und die Informationen zu den allergischen krankheitsbedingten Laborbefunden dieser Patienten wurden noch nicht berichtet. Frühere Studien haben den möglichen Zusammenhang zwischen Virusinfektionen, Immunantwort sowie Allergie und Asthma diskutiert. Verschiedene Arten von Viren, wie Rhinovirus (RVs) und Respiratory Syncytial Virus (RSV), standen im Mittelpunkt der Forschung ([11](#) - [15](#)), während für Coronavirus und insbesondere COVID-19 in diesem Zusammenhang kein Bericht vorliegt. Es ist allgemein bekannt, dass eine Allergie das Risiko einer virusinduzierten Verschlimmerung allergischer Erkrankungen wie Asthma erhöhen kann. [16](#), [17](#) Genetische Veranlagung, mangelnde antivirale Reaktion, Beeinträchtigung der Immunzellfunktion, Schädigung des Epithels sowie Zytokin- und Chemokinreaktion können zur synergistischen Förderung der Verschlimmerung allergischer Erkrankungen durch Allergene und Viren beitragen, insbesondere bei Allergien der Atemwege. [18](#) - [20](#) Nach der Hygienehypothese im Allergiebereich können Infektionen der Atemwege im frühen Leben jedoch eine schützende Rolle gegen die Entwicklung von Th2-vermittelten allergischen Erkrankungen spielen. [21](#)

Die Prävalenz chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) bei Menschen ab 40 Jahren betrug laut einer kürzlich durchgeföhrten Studie in China 13,7%. [22](#) Eine Infektion mit dem Atemwegsvirus ist ein häufiger Auslöser für eine akute Verschlechterung der COPD. [23](#) Die Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion bei COPD-Patienten ist nicht klar. Darüber hinaus wurde der Einfluss des Rauchverhaltens auf die Anfälligkeit für dieses Virus nicht untersucht.

Diese Forschung zielt darauf ab, die klinischen und Laboreigenschaften von COVID-19-Patienten im Krankenhaus, einschließlich der Unterschiede zwischen schweren und nicht schwerwiegenden Patienten, zu untersuchen und die Beziehung zwischen SARS-CoV-2-Infektion, Immunantwort, Allergie und klinischen Manifestationen mit einem speziellen Merkmal aufzudecken Konzentrieren Sie sich auf Asthma, COPD und Rauchverhalten.

2 METHODEN

2.1 Beteiligung der Patienten und Datenerfassung

Alle hospitalisierten Patienten (n = 242) (Aufnahmedatum vom 16. Januar bis 3. Februar 2020) im Krankenhaus Nr. 7 in Wuhan, klinisch diagnostiziert als „virale Pneumonie“, basierend auf ihren klinischen Symptomen (Fieber oder respiratorische Symptome) mit typischen Veränderungen in Brustradiologie, waren vorläufig an dieser Studie beteiligt. Das Krankenhaus Nr. 7 in Wuhan ist eines der ausgewiesenen Krankenhäuser für die Krankenhouseinweisung von Patienten mit COVID-19 und wird seit Januar 2020 vom Zhongnan- Krankenhaus der Universität Wuhan anvertraut . Die Pharyngealabstrichproben dieser Patienten wurden gesammelt und für SARS-CoV -2 Erkennung. Patienten ohne oder mit negativen SARS-CoV-2-Testergebnissen wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Alle an dieser Studie beteiligten Patienten lebten während der Ausbruchphase von COVID-19 in Wuhan.

Demografische Informationen, klinische Merkmale (einschließlich Anamnese, Expositionsanamnese, Komorbiditäten, Operationsanamnese, Anzeichen und Symptome), Thorax-Computertomographie (CT) oder Röntgentergebnisse sowie Laborbefunde jedes Patienten wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen System des Krankenhauses Nr. 7 von Wuhan und von drei unabhängigen Forschern analysiert. Der Zugang wurde vom Direktor des Krankenhauses gewährt. Patienten mit Raucheranamnese, COPD und allergischen Erkrankungen (einschließlich Asthma, allergischer Rhinitis, Nahrungsmittelallergie, atopischer Dermatitis und Urtikaria) wurden identifiziert. Für Patienten mit Raucheranamnese wurden die Menge des Rauchens, die Jahre der Rauchanamnese und die Jahre der Raucherentwöhnung individuell erfasst. Diese Studie wurde von der Ethikkommission des Zhongnan- Krankenhauses der Wuhan-Universität (Nr. 2020028) genehmigt.

Das Datum des Ausbruchs der Krankheit und das Datum der Krankenhouseinweisung sowie der Schweregrad von COVID-19 wurden ebenfalls aufgezeichnet. Das Anfangsdatum wurde als der Tag definiert, an dem die Patienten Symptome bemerkten. Der Schweregrad von COVID-19 wurde gemäß der Diagnose- und Behandlungsrichtlinie für SARS-CoV-2 definiert, die vom chinesischen Nationalen Gesundheitskomitee (Version 3-5) herausgegeben wurde. Schweres COVID-19 wurde festgestellt, wenn die Patienten eines der folgenden Kriterien hatten: (a) Atemnot mit einer Atemfrequenz von ≥ 30 / min; (b) Sauerstoffsättigung des Pulsoximeters $\leq 93\%$ in Ruhe; und (c) Oxygenierungsindex (Arterienpartialdruck der Sauerstoff / inspirierten Sauerstofffraktion, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) ≤ 300 mm Hg.

2.2 Labortests

Patienten-Pharyngealabstrichproben wurden für den SARS-CoV-2-Nachweis viraler Nukleinsäuren unter Verwendung eines Echtzeit-RT-PCR-Assays (Reverse Transkriptase-Polymerase Chain Reaction) gesammelt. Der virale Nukleinsäuretest für alle Patienten wurde vom klinischen Labor des Zhongnan- Krankenhauses der Wuhan-Universität in Wuhan durchgeführt, das als Labor für den SARS-CoV-2-Test für Patienten im Krankenhaus Nr. 7 in Wuhan ausgewiesen ist. Das detaillierte Protokoll wurde woanders beschrieben. [3](#)

Ergebnisse von medizinischen Laborbefunden, einschließlich der Anzahl von Leukozyten, Lymphozyten und Eosinophilen; Prozentsätze von Lymphozyten und Eosinophilen; Konzentrationen von D-Dimer, C-reaktivem Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Serumamyloid A (SAA) und Serumkreatinkinase; und der Nachweis verschiedener Pathogene (einschließlich Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Influenza A-Virus, Influenza B-Virus, Parainfluenza, Coxsackie-Virus-Gruppe B, Adenovirus, Echovirus, respiratorisches Syncytial-Virus, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus) wurden für jeden Patienten gesammelt . Alle medizinischen Labordaten wurden vom klinischen Labor des Krankenhauses Nr. 7 in Wuhan

erstellt. Mit fortschreitender Krankheit wurden auch die aktuellsten Sekundärergebnisse für Laborbefunde (einschließlich Anzahl und Prozentsatz der Lymphozyten und Eosinophilen) während des Krankenhausaufenthalts gesammelt. Die Labordaten einiger Patienten fehlten aufgrund fehlender Testarten oder verzögerter Ergebnisse.

2.3 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentsätze zusammengefasst, und kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung von Median- und Interquartilbereichen (IQR) beschrieben. Um die kontinuierlichen Variablen für Daten verschiedener Patientengruppen zu vergleichen, wurden je nach Bedarf der zweiseitige *t*-Test und der *Mann-Whitney*-Test verwendet. Die Häufigkeiten kategorialer Variablen wurden unter Verwendung des *Chi-Quadrats* und des genauen *Fisher*-Tests verglichen. Der *Spearman*-Korrelationstest wurde zur Berechnung der Korrelation zwischen verschiedenen Zelltypen verwendet. Alle statistischen Analysen und Grafiken wurden mit der Software GraphPad Prism Version 7.00 (GraphPad Software Inc) erstellt und aufgezeichnet. Die Tests mit einem *P*-Wert von <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Demographie und klinische Merkmale

Insgesamt 140 als COVID-19 diagnostizierte Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, wobei 82 Patienten in nicht schwerwiegende Patienten und 58 schwere Fälle bei Aufnahme eingeteilt wurden. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 57 Jahre und lag zwischen 25 und 87 Jahren. Die Mehrheit (70%) von ihnen war älter als 50 Jahre. Etwa die Hälfte (50,7%) der Patienten war männlich. Da bei keinem Patienten eine direkte Expositionshistorie von Huanan-Feuchtmärkten oder Wildtieren bestand, nahmen wir an, dass alle Patienten in dieser Studie von der Gemeinschaft infizierte Fälle waren. Das SARS-CoV-2 wurde in dieser Studie bei 15 (10,7%) Patienten zusammengefasst, deren Familienmitglieder oder Freunde ebenfalls mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Drei Krankenhausangestellte waren infiziert. Neunzig (64,3%) Patienten hatten mindestens eine zugrunde liegende Komorbidität, von denen die häufigsten chronischen Krankheiten wie Bluthochdruck (30%) und Diabetes (12,1%) waren. Es wurden nur zwei COPD-Patienten identifiziert. Sechzehn Patienten hatten selbst eine Krankengeschichte mit Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel gemeldet, und zu den Arzneimittelpfaden gehören Penicillin, Cephalosporine und bestimmte traditionelle chinesische Arzneimittel. Zwei Patienten berichteten von chronischer Urtikaria. Es wurden keine selbst berichteten anderen allergischen Erkrankungen (einschließlich Asthma, allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis und andere allergische Typ-2-Erkrankungen) gemeldet. Achtunddreißig (27,1%) Patienten hatten chirurgische Erfahrungen wie Kaiserschnitt, Cholezystektomie und Appendektomie. Interessanterweise gab es nur 2 aktuelle Raucher und 7 frühere Raucher (Tabelle 1).

Tabelle 1. Demografische Daten und Basismerkmale von Patienten mit COVID-19

	Schweregrad der Krankheiten			
	Alle Patienten (n = 140)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 58)	P-Wert
Alter - Median (Bereich)	57 (25-87)	51,5 (26-78)	64 (25-87)	<0,001
Alters- Gruppen - Nr . (%)				
<30 y	5 (3,6)	4 (4,9)	1 (1,7)	.002
30-49 y	37 (26,4)	28 (34,1)	9 (15,5)	- -
50-69 y	69 (49,3)	41 (50,0)	28 (48,3)	- -
≥70 y	29 (20,7)	9 (11,0)	20 (34,5)	- -
Sex - Nein . (%)				
Weiblich	69 (49,3)	44 (53,7)	25 (43,1)	.219
Männlich	71 (50,7)	38 (46,3)	33 (56,9)	- -
Exposure Geschichte - Nein . (%)				
Vertraute / Cluster- Infektionen	15 (10,7)	11 (13,4)	4 (6,9)	.342
Krankenhauspersonal	3 (2,1)	3 (3,7)	0 (0)	.267
Komorbidität - Nr . (%)	90 (64,3)	44 (53,7)	46 (79,3)	.002
Hypertonie	42 (30,0)	20 (24,4)	22 (37,9)	.085
Diabetes Mellitus	17 (12,1)	9 (11,0)	8 (13,8)	.615

	Schweregrad der Krankheiten				P-Wert
	Alle Patienten (n = 140)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 58)		
Fettleber und abnorme Leberfunktion	8 (5,7)	4 (5,0)	4 (6,9)		.718
Chronische Gastritis und Magengeschwür	7 (5,0)	5 (6,1)	2 (3,4)		.700
Koronare Herzkrankheit	7 (5,0)	3 (3,7)	4 (6,9)		.448
Hyperlipidämie	7 (5,0)	5 (6,1)	2 (3,4)		.700
Cholelithiasis	6 (4,3)	2 (2,4)	4 (6,9)		.232
Arrhythmie	5 (3,6)	1 (1,2)	4 (6,9)		.160
Schilddrüsenerkrankungen	5 (3,6)	1 (1,2)	4 (6,9)		.160
Elektrolytungleichgewicht	4 (2,9)	0 (0)	4 (6,9)		.028
Urolithiasis	3 (2,1)	2 (2,4)	1 (1,7)		> .999
Schlaganfall	3 (2,1)	1 (1,2)	2 (3,4)		.570
Chronische Nierenschwäche	2 (1,4)	0 (0)	2 (3,4)		.170
Aorta Sklerose	2 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,7)		> .999
Sekundäre Lungentuberkulose	2 (1,4)	0 (0)	2 (3,4)		.170
COPD	2 (1,4)	0 (0)	2 (3,4)		.170
Asthma und allergische Erkrankungen (selbst berichtet)					

	Schweregrad der Krankheiten				P-Wert
	Alle Patienten (n = 140)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 58)		
Asthma	0 (0)	0 (0)	0 (0)		--
Allergische Rhinitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)		--
Nahrungsmittelallergie	0 (0)	0 (0)	0 (0)		--
Atopische Dermatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)		--
Überempfindlichkeit gegen Medikamente	16 (11,4)	10 (12,2)	6 (10,3)		.735
Urtikaria	2 (1,4)	1 (1,2)	1 (1,7)		> .999
Chirurgie Geschichte - Nr . (%)	38 (27,1)	19 (23,2)	19 (32,8)		.209
Kaiserschnitt - Nein ./ Gesamt weiblich Nein . (%)	10/69 (14,5)	9/44 (20,5)	1/25 (4,0)		.081
Cholezystektomie	9 (6,4)	3 (3,7)	6 (10,3)		.162
Blinddarmoperation	7 (5,0)	3 (3,7)	4 (6,9)		.448
Tumorchirurgie	6 (4,3)	3 (3,7)	3 (5,2)		.692
Osteoartikuläre Chirurgie	5 (3,6)	2 (2,4)	3 (5,2)		.649
Kraniozerebrale Chirurgie	3 (2,1)	2 (2,4)	1 (1,7)		> .999
Herz- Intervention	3 (2,1)	0 (0)	3 (5,2)		.069
Ureterotomie	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,7)		.414
Hysterektomie	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,7)		.414

	Schweregrad der Krankheiten				<i>P</i> -Wert
	Alle Patienten (n = 140)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 58)		
Hämorrhoidektomie	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,7)		.414
Krampfaderchirurgie	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,7)		.414
Raucher - Nein . (%)	9 (6.4)	3 (3.7)	6 (10.3)		.162
Ehemalige Raucher	7 (5,0)	3 (3.7)	4 (6,9)		.448
Aktuelle Raucher	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.4)		.170
Rauchen Index					
<400	3	1	2		> .999
≥400	6	2	4		--

Hinweis

- *P*- Werte bezeichneten den Vergleich zwischen nicht schwerwiegenden und schweren Untergruppen. Rauchindex = pro Tag gerauchte Zigaretten × Jahre des Rauchens.
- Abkürzungen: COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; IQR, Interquartilbereich.

Die Symptome der Patienten bei Aufnahme sind in Tabelle 2 gezeigt. Das mediane Intervall vom Auftreten der Symptome bis zur Krankenhauseinweisung betrug bei allen Patienten 8 Tage (IQR, 6-11). Die am häufigsten auftretenden Symptome waren Fieber (91,7%), gefolgt von Husten (75%), Müdigkeit (75%) und Engegefühl in der Brust oder Atemnot (36,7%). 39,6% von ihnen klagten über gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Aufstoßen und Erbrechen.

Tabelle 2. Symptomatische und radiologische Merkmale von Patienten mit COVID-19

	Alle Patienten	Schweregrad der Krankheiten			P- Wert
		Nonsevere Patienten	Schwere Patienten		
Beginn des Symptoms bei der Krankenhauseinweisung - Median (IQR), Tage	8 (6-11)	8 (5-11)	7 (6-12)	.503	
Anzeichen und Symptome - Nr./Gesamte Nr. (%)					
Fieber	110/120 (91,7)	59/67 (88,1)	51/53 (96,2)	.182	
Husten	90/120 (75,0)	45/67 (67,2)	45/53 (84,9)	.023	
Ermüden	90/120 (75,0)	51/67 (76,1)	39/53 (73,6)	.750	
Engegefühl in der Brust / Atemnot	44/120 (36,7)	20/67 (29,9)	24/53 (45,3)	.082	
Magen-Darm- Symptome	55/139 (39,6)	31/82 (37,8)	24/57 (42,1)	.610	
Übelkeit	24/139 (17,3)	19/82 (23,2)	5/57 (8,8)	.027	
Durchfall	18/139 (12,9)	9/82 (11,0)	9/57 (15,8)	.406	
Anorexie	17/139 (12,2)	9/82 (11,0)	8/57 (14,0)	.588	
Bauchschmerzen	8/139 (5,8)	2/82 (2,4)	6/57 (10,5)	.064	
Aufstoßen	7/139 (5,0)	4/82 (4,9)	3/57 (5,3)	> .999	
Emesis	7/139 (5,0)	5/82 (6,1)	2/57 (3,5)	.700	
Brust- CT- Bilder - Nr. / Gesamt- Nr . (%)					

	Alle Patienten	Schweregrad der Krankheiten			P-Wert
		Nonsevere Patienten	Schwere Patienten		
Abnormal	134/135 (99,3)	77/78 (98,7)	57/57 (100,0)		> .999
Bilaterale Lunge	121/135 (89,6)	68/78 (87,2)	53/57 (93,0)		--
Einzelne Lunge - links	5/135 (3,7)	3/78 (3,8)	2/57 (3,5)		--
Einzelne Lunge - rechts	8/135 (5,9)	6/78 (7,7)	2/57 (3,5)		--
Normal	1/135 (0,7)	1/78 (1,3)	0/57 (0)		--

Hinweis

- P- Werte bezeichneten den Vergleich zwischen nicht schwerwiegenden und schweren Untergruppen.
- Abkürzungen: COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; IQR, Interquartilbereich.

3.2 Radiologische und Laborbefunde

Von den 135 Patienten mit Brust-CT-Scan bei Aufnahme hatte die Mehrheit (134, 99,3%) abnormale Ergebnisse, die typische Bilder zeigten, bei denen es sich um bilaterale Trübungen oder Konsolidierungen mehrerer Grundgläser handelte (Tabelle 2 , Abbildungen 1-3 - 1-3). Das Blutzelltestergebnis der Patienten am Tag der Krankenhauseinweisung zeigte bei den meisten Patienten (68,1%) normale Leukozyten, wobei 12,3% zunahmen und 19,6% abnahmen. Lymphopenie war bei 75,4% der Patienten häufig (Tabelle 3). Interessanterweise hatte mehr als die Hälfte dieser Patienten (52,9%) eine Eosinopenie (Eosinophilenzahlen $< 0,02 \times 10^9 / L$). Weitere Laborergebnisse waren eine höhere Konzentration an C-reaktivem Protein (91,9%), Serumamyloid A (90,2%) und D-Dimer (43,2%) sowie eine erhöhte Konzentration an Serumprocalcitonin (34,7%) und Kreatinkinase (6,7%). war bei allen Patienten relativ selten. Die Ergebnisse von Sekundärtests (Median 5 Tage nach Krankenhauseintritt) zeigten, dass verringerte Lymphozytenzahlen (Median 0,7 gegenüber 1,1, $P = 0,001$) häufiger waren und der Lymphozytenanteil (Median 10,3 gegenüber 22,1, $P < 0,001$) und Der Eosinophil-Prozentsatz (Median 0,2 gegenüber 0,8, $P = 0,017$) war bei schweren Patienten niedriger (Tabelle 4).

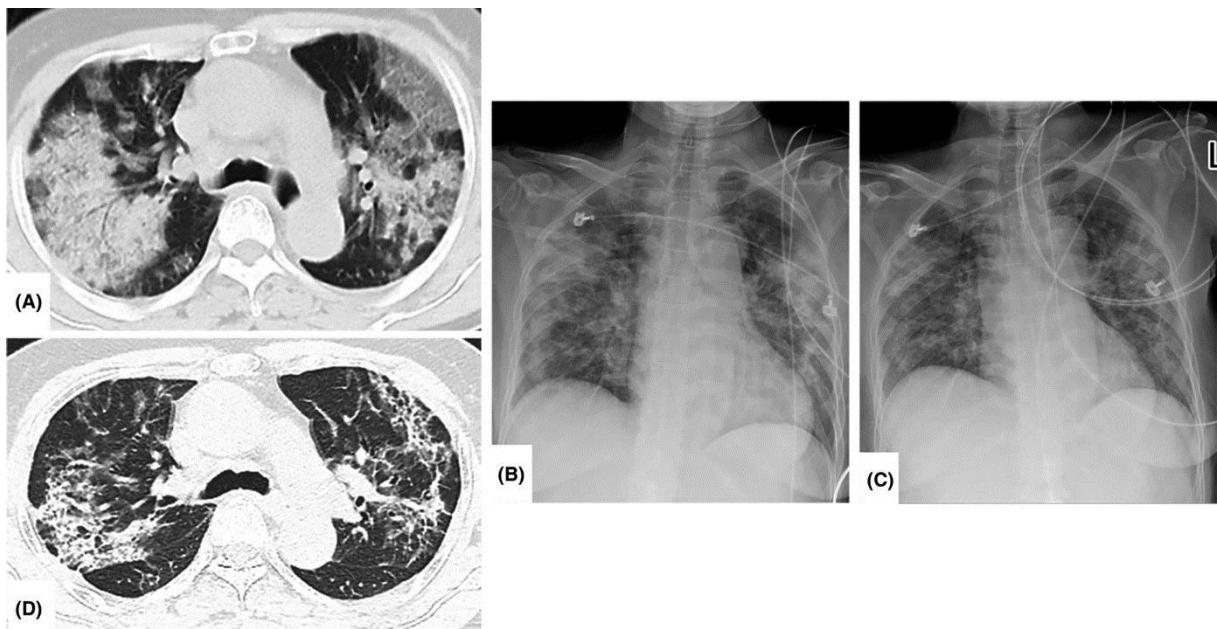
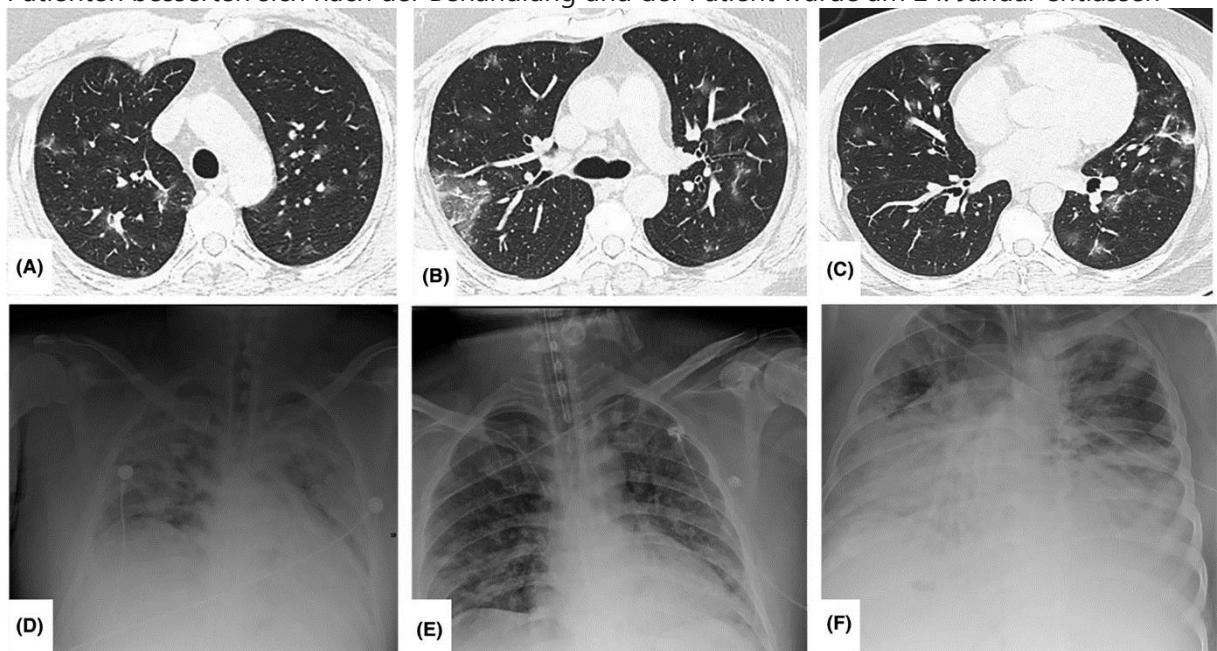


Abbildung 1

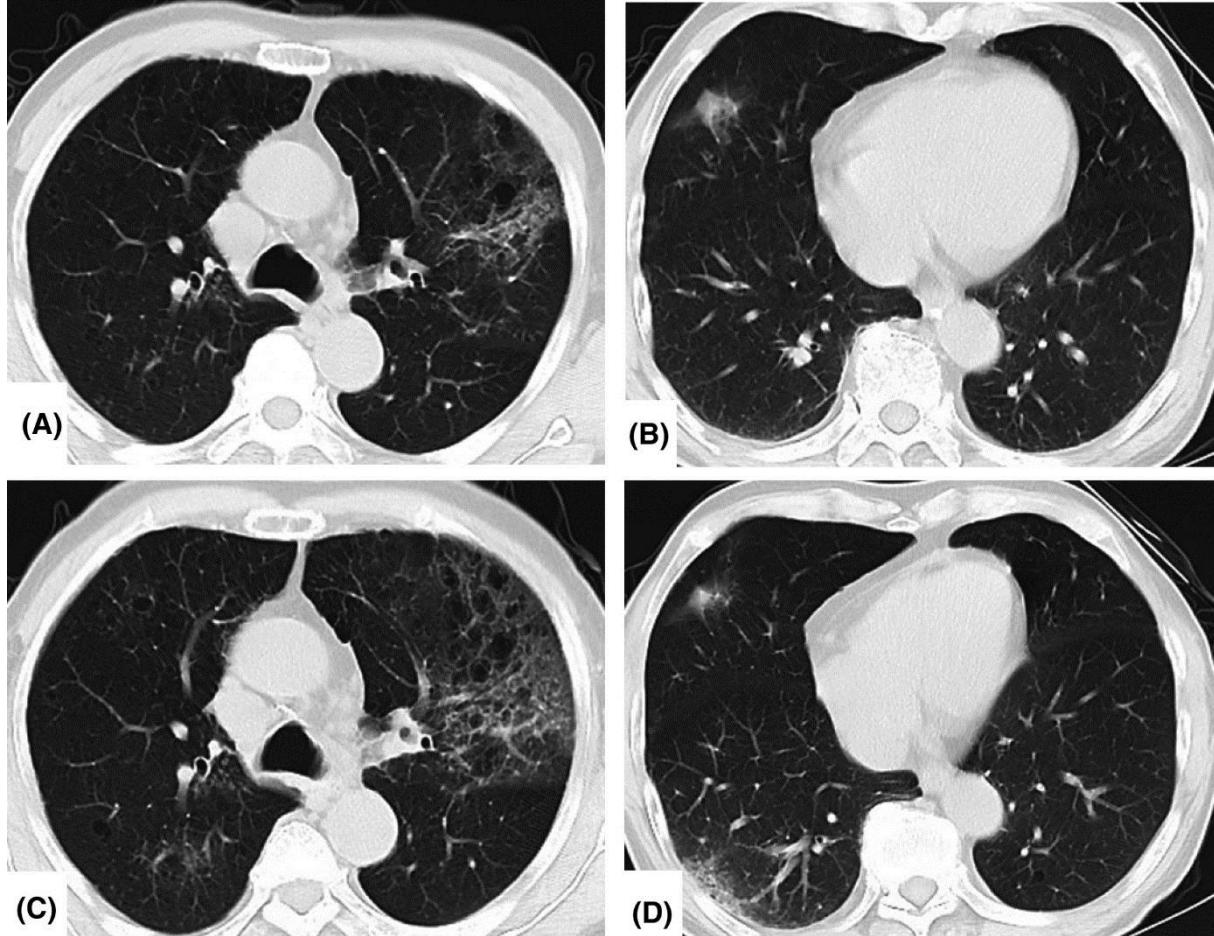
Röntgen- und CT-Aufnahmen der Brust einer 67-jährigen Frau mit Husten und Auswurf am 1. Januar 2020 und fortschreitend entwickelter Dyspnoe. Ein transversales CT-Scan-Bild vom 9. Januar, das eine mehrfache lobuläre und segmentale Konsolidierung in Kombination mit diffus im bilateralen Lungenfeld verteilten Mattentrübungen zeigt. B, Bruströntgen bilateral Konsolidierung C 12. Januar ausgedehnt zeigt, die Dämpfung und die Einbeziehung der Konsolidierung verringert in Brustradiographie vom 17. Januar (D) CT - Scan am 22. Januar zeigt die Absorption von bilateral Konsolidierung gestreute faserige CAN- untersucht werden. Die Symptome und Atemnot des Patienten besserten sich nach der Behandlung und der Patient wurde am 24. Januar entlassen



Figur 2

Röntgen- und CT-Bilder eines 36-jährigen Mannes ohne Raucheranamnese. Der Patient hatte am 6. Januar 2020 Fieber, Husten und Durchfall. A - C, transversale CT-Bilder am 9. Januar. A, bilaterale multiple Mattglas-Trübungen, die meisten davon sind unregelmäßige kleine runde Läsionen, die im oberen Lungenfeld verstreut sind Lappen. B, Bilaterale mehrfache unregelmäßige Trübungen des Grundglases und eine keilförmige Trübung im rechten Oberlappen unter der Pleura. C: Bilaterale multiple unregelmäßige Trübungen des Grundglases und eine kleine knotige

Trübung im linken unteren Oberlappen unter der Pleura. D: Die Symptome des Patienten verschlechterten sich am 12. Januar. Die Röntgenaufnahme des Brustkorbs zeigte bilaterale diffuse Flecken und Konsolidierungen, die sogenannte „weiße Lunge“. E, Röntgenaufnahme der Brust nach Intubation und mechanischer Beatmung am 13. Januar, verringerte sich die Dämpfung und hinterließ vereinzelte kleine unregelmäßige Konsolidierungen. F: Am 20. Januar verschlechterten sich die bilateralen Lungenläsionen, und bilaterale costophrenen Winkel wurden nicht klar angezeigt, was auf einen Pleuraerguss hindeutet. Der Patient starb am 21. Januar



Figur 3

CT-Bilder eines 76-jährigen Mannes mit 20-jähriger Raucheranamnese , 1 Packung / Tag, der seit 20 Jahren mit dem Rauchen aufgehört hat . Der Patient entwickelte während des Krankenhausaufenthaltes Fieber und Husten wegen Stauungsdermatitis. Die SARS-CoV-2-induzierte Pneumonie wurde mit RT-PCR mit Proben aus einem Rachenabstrich bestätigt. A - B, CT-Bilder nach 3 Tagen Auftreten der Symptome. A: Diffuse kleine runde Läsionen mit geringer Abschwächung gehen mit der Opazität des Grundglasses am linken Oberlappen einher. B: Eine unregelmäßige Konsolidierung im rechten Mittellappen. C-, D-, CT-Bilder nach 6 Tagen Auftreten der Symptome. C: Die Opazität am linken Oberlappen ist verlängert. D, Neue Trübung des Grundglasses unter Pleura im rechten Unterlappen

Tabelle 3. Laborergebnisse von Patienten mit COVID-19

Laborparameter	Schweregrad der Erkrankung			P-Wert
	Alle Patienten (n = 138)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 56)	
Leukocyten ($\times 10^9$ / l; Normalbereich 3,5-9,5)	4,7 (3,7-6,7)	4,5 (3,5-5,9)	5,3 (4,0-9,0)	.014
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	17/138 (12,3)	4/82 (4,9)	13/56 (23,2)	.003
Verringert - Nr. / Gesamt- Nr . (%)	27/138 (19,6)	18/82 (22,0)	9/56 (16,1)	.513
Lymphocyten ($\times 10^9$ / l; Normalbereich 1,1-3,2)	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,2)	0,7 (0,5-1,0)	.048
Verringert - Nr. / Gesamt- Nr . (%)	104/138 (75,4)	58/82 (70,7)	46/56 (82,1)	.160
Lymphocyte Prozentsatz (%), Normalbereich 20-50)	16,9 (9,2-26,0)	20,0 (12,5-28,4)	12,7 (7,7-22,0)	<0,001
Eosinophile ($\times 10^9$ / l; normaler Bereich von 0,02 bis 0,52)	0,01 (0,0 - 0,05)	0,02 (0,008 - 0,05)	0,01 (0,0-0,06)	.451
Verringert - Nr. / Gesamt- Nr . (%)	73/138 (52,9)	39/82 (47,6)	34/56 (60,7)	.165
Eosinophile Prozentsatz (%), Normalbereich 0,4-8)	0,3 (0,0-1,0)	0,5 (0,08-1,0)	0,2 (0,0 - 0,8)	.166
D-Dimer (μ g / ml ; normaler Bereich von 0 bis 0,243)	0,2 (0,1 - 0,5)	0,2 (0,1 - 0,3)	0,4 (0,2-2,4)	<0,001

Laborparameter	Schweregrad der Erkrankung			P-Wert
	Alle Patienten (n = 138)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 56)	
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	35/81 (43,2)	12/43 (27,9)	23/38 (60,5)	.004
C-reaktives Protein (CRP) (mg / l; Normalbereich 0-3)	34,2 (12,5- 67,4)	28,7 (9,5-52,1)	47,6 (20,6- 87,1)	<0,001
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	125/136 (91,9)	72/81 (88,9)	53/55 (96,4)	.199
Procalcitonin (PCT) (ng / ml; Normalbereich 0-0,1)	0,07 (0,04- 0,1)	0,05 (0,03-0,1)	0,1 (0,06 - 0,3)	<0,001
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	41/118 (34,7)	16/68 (23,5)	25/50 (50,0)	.004
Serumamyloid A (SAA) (mg / l; Normalbereich 0-10)	92,53 (44,6- 161,3)	91,5 (24,9-163,2)	108,4 (54,1- 161,6)	.600
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	46/51 (90,2)	29/34 (85,3)	17/17 (100,0)	.156
Serum Creatine Kinase (U / l; Normalbereich 40-200)	72,5 (52,2- 115)	83,0 (56,0-112,0)	66,0 (38,5- 144,0)	.192
Erhöht - Nr. / Gesamt Nr . (%)	4/60 (6,7)	1/35 (2,8)	3/25 (12,0)	.298

Hinweis

- Die Daten werden als Median (IQR) angezeigt. COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; IQR, Interquartilbereich; P- Werte bezeichneten den Vergleich zwischen nicht schwerwiegenden und schweren Untergruppen.

Tabelle 4. Secondary - Lymphozyten und eosinophilen zählt bei Patienten mit COVID-19

Parameter	Schweregrad der Erkrankung			P-Wert
	Alle Patienten (n = 138)	Nicht ansprechende Patienten (n = 82)	Schwere Patienten (n = 52)	
Tage vom vorherigen Test - Median (IQR), Tage	5 (3,0-7,3)	5 (4,0-10,0)	5 (3-7)	--
Lymphocyten ($\times 10^9 / l$; Normalbereich 1,1-3,2)	0,9 (0,6-1,4)	1,1 (0,7-1,6)	0,7 (0,4-1,1)	<0,001
Verringert - Nr. / Gesamt- Nr. (%)	71/118 (60,2)	31/66 (47,0)	40/52 (76,9)	.001
Lymphocyte Prozentsatz (%), Normalbereich 20-50)	16,4 (8,1-26,4)	22,1 (13,5-29,5)	10,3 (4,3-16,6)	<0,001
Eosinophile ($\times 10^9 / l$; normaler Bereich von 0,02 bis 0,52)	0,03 (0,0-0,08)	0,04 (0,01 bis 0,08)	0,01 (0,0-0,09)	.157
Verringert - Nr. / Gesamt- Nr. (%)	49/118 (41,5)	22/66 (33,3)	27/52 (51,9)	.060
Eosinophile Prozentsatz (%), Normalbereich 0,4-8)	0,5 (0,0-1,45)	0,8 (0,2-1,8)	0,2 (0,0 - 0,9)	.017

Hinweis

- Die Daten werden als Median (IQR) angezeigt. COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019; IQR, Interquartilbereich; P-Werte bezeichnen den Vergleich zwischen nicht schwerwiegenden und schweren Untergruppen.

Neben SARS-CoV-2 wurden bei einigen Patienten auch andere Krankheitserreger nachgewiesen, darunter Mycoplasma pneumoniae (5, 8,6%), das respiratorische Syncytialvirus (1, 1,9%) und das Epstein-Barr-Virus (1, 3,7%) (Tabelle 5). Es wurden jedoch keine klinischen und radiologischen Anzeichen einer durch diese Krankheitserreger verursachten Superinfektion identifiziert.

Tabelle 5. Bei Patienten mit COVID-19 identifizierte Krankheitserreger

Erreger identifiziert	Patienten - Nr ./ Gesamt- Nr . (%)
SARS-CoV-2 RT-PCR-Assay +	128/140 (91,4)
SARS-CoV-2 RT-PCR-Assay ±	12/140 (8,6)
Mycoplasma pneumoniae IgM Ab +	5/58 (8,6)
Chlamydia pneumoniae IgM Ab +	0/58 (0,0)
Influenza A- Virus Ag +	0/23 (0,0)
Influenza B Virus Ag +	0/23 (0,0)
Parainfluenza IgM Ab +	0/50 (0,0)
Coxsackie- Virus Gruppe B IgM Ab +	0/49 (0,0)
Adenovirus IgM Ab +	0/48 (0,0)
Echovirus IgM Ab +	0/49 (0,0)
RSV- IgM Ab +	1/52 (1,9)
EBV-IgM Ab + (AU / ml ; Normalbereich 0-3)	1/27 (3,7)
CMV-IgM Ab + (AU / ml ; Normalbereich 0-0,42)	0/25 (0,0)

- Abkürzungen : Ab, Antikörper ; Ag, Antigen ; CMV, Cytomegalievirus ; COVID-19, Coronavirus- Krankheit 2019; EBV, Epstein-Barr- Virus ; IgM , Immunglobulin M; RSV, respiratorischen Synzytial - Virus ; RT-PCR, Echtzeit - Polymerase - Kettenreaktion ; SARS-CoV-2, schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

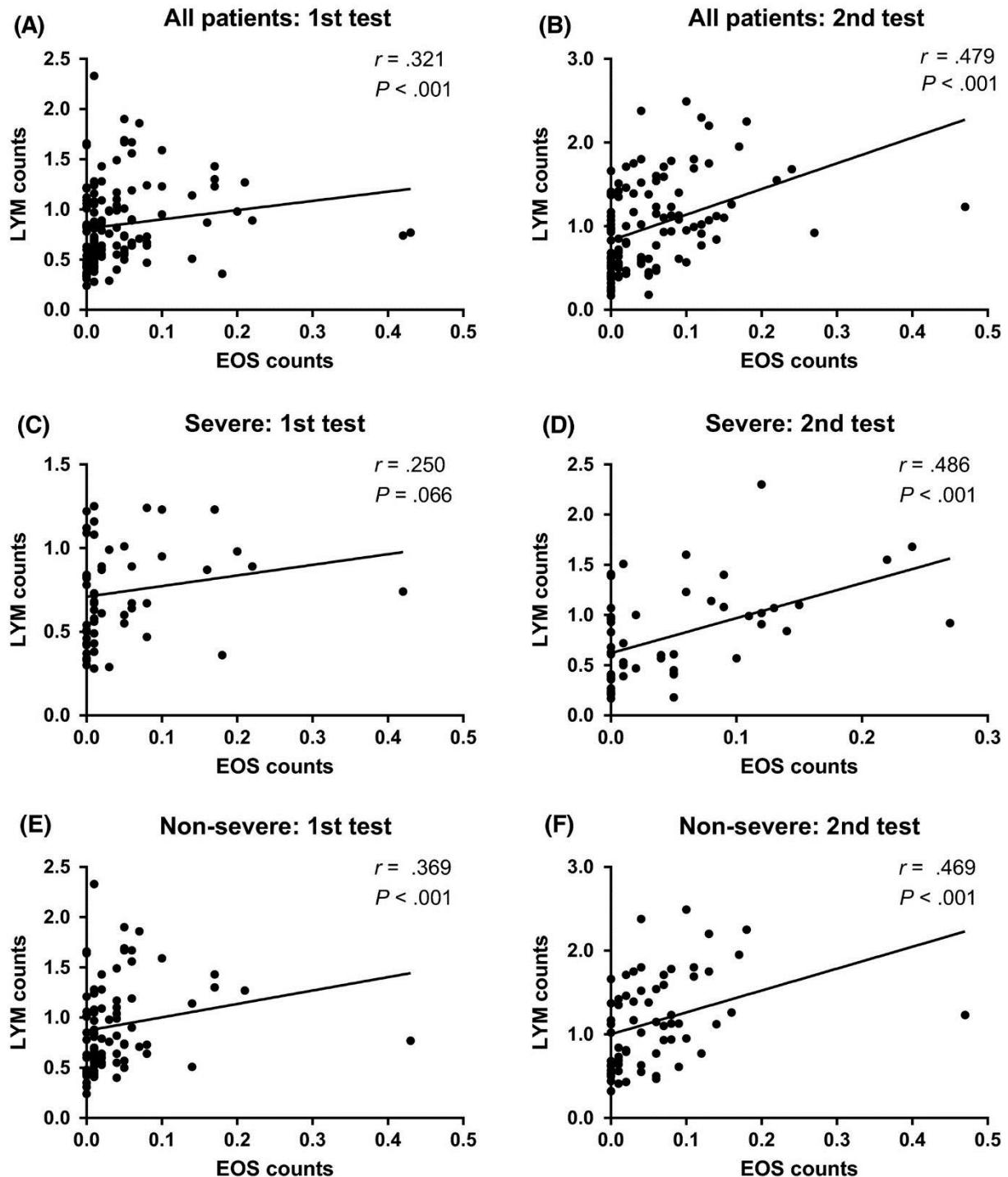
3.3 Merkmale schwerer Fälle

Der Schweregrad wurde basierend auf den Atemfunktionen bei Aufnahme mit einem der folgenden Kriterien ermittelt: Atemfrequenz ≥ 30 / min, Sauerstoffsättigung $\leq 93\%$ in Ruhe und Sauerstoffindex ≤ 300 mm Hg (siehe Methoden). Das Durchschnittsalter betrug in schweren Fällen 64 Jahre, verglichen mit 51,5 Jahren in nicht schwerwiegenden Fällen ($P < 0,001$). Mehr Komorbiditäten (79,3% vs. 53,7%, $P = 0,002$), höhere Medianwerte der Leukozytenzahl (5,3 vs. 4,5, $P = 0,014$), D-Dimer (0,4 vs. 0,2, $P < 0,001$), CRP (47,6 vs. 28,7, $P < 0,001$), PCT (0,1 gegenüber 0,05, $P < 0,001$) und ein niedrigerer Lymphozytenanteil (Median 0,7 gegenüber 0,8, $P = 0,048$) wurden in schweren Fällen im Vergleich zu nicht schwerwiegenden Fällen gefunden. Für die Auftrittsraten der meisten Anzeichen und Symptome zwischen nicht schwerwiegenden und schweren Patienten

wurde kein Unterschied festgestellt, und nur zwei Symptome (Husten und Übelkeit) traten häufiger in schweren Gruppen auf ($P = 0,023$ bzw. $0,027$). Eine erhöhte Leukozytenzahl ($P = 0,003$), D-Dimer ($P = 0,004$) und PCT ($P = 0,004$) wurden häufiger bei schweren Patienten beobachtet (Tabellen [1-3](#)).

3.4 Korrelation zwischen Blut-Eosinophil- und Lymphozytenzahl

Die absolute Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen korrelierte positiv mit der Anzahl der Lymphozyten für alle 138 Patienten, sowohl für die Tests am ersten Tag nach der Krankenhauseinweisung ($r = 0,321, P < 0,001$) als auch für die Sekundärtests an 3 oder mehr Tagen danach ($r = 0,479, P < 0,001$). Die gleiche Korrelation wurde auch zwischen den beiden Zelltypen gefunden, wenn die Patienten in schwere ($r = 0,250, P = 0,066$ bzw. $r = 0,486, P < 0,001$) und nicht schwerwiegende Gruppen ($r = 0,369, P$ *aufgeteilt wurden* $< 0,001$ bzw. $r = 0,469, P < 0,001$) (Abbildung [4](#)). Obwohl für die schweren Patienten am ersten Tag nach der Krankenhauseinweisung keine signifikanten Korrelationen zwischen den beiden Zelltypen festgestellt werden konnten ($r = 0,250, P = 0,066$), kann dies auf die extrem niedrigen Eosinophilenzahlen für die schweren Patienten zurückzuführen sein an diesem Tag.



Figur 4

Korrelation zwischen den absoluten Zahlen von Lymphozyten (LYM) und Eosinophilen (EOS) ($\times 10^9 / \text{L}$) im Blut von COVID-19-infizierten Patienten. A, C, E: bei Aufnahme; B, D, F: 2. Test nach 3 oder mehr Tagen. Der Spearman-Test wurde verwendet, um die Korrelation zu bewerten

4. DISKUSSION

In dieser Studie mit 140 ambulant infizierten COVID-19-Patienten stellten wir fest, dass die meisten Patienten mittleren und hohen Alters mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von fast 1:1 waren. Fieber (91,7%), Husten (75,0%) und Müdigkeit (75,0%) waren die häufigsten Symptome bei COVID-19-Patienten. Mehr als 1/3 der Patienten hatten Engegefühl in der Brust oder Atemnot und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Durchfall und Anorexie. Radiologisch zeigten CT-Aufnahmen oder Röntgenaufnahmen bei 89,6% der Patienten ein

bilaterales Mattglas und eine fleckige Opazität. Die Infektion mit SARS-CoV-2 wurde bei allen Patienten durch RT-PCR bestätigt, und andere Krankheitserreger wurden bei diesen Patienten selten identifiziert.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 57 Jahre, was nahe an den Daten von Wang et al. [3](#) (56,0 Jahre) und Chen et al. [1](#) (55,5 Jahre) liegt, jedoch älter als das von Huang et al. [2](#) (49,0 Jahre). Schwer Patienten waren viel älter als nicht schwerwiegende Patienten und mit einer höheren Häufigkeit von Komorbiditäten verbunden. In unserem Bericht hatten 90 (64,3%) Patienten Komorbiditäten und 38 (27,1%) hatten eine Operationsanamnese. Hypertonie (30%), Diabetes mellitus (12,1%) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren die häufigsten Grunderkrankungen, was mit anderen jüngsten Berichten übereinstimmt. [1](#) - [3](#) Die Prävalenz von Bluthochdruck und Diabetes in China betrug 23,2% [24](#) und 10,9% [25](#) bei Erwachsenen, was etwas niedriger war als die Daten in dieser Studie; Dies kann auf den hohen Anteil älterer COVID-19-Patienten in der Serie zurückzuführen sein. Im Allgemeinen sind ältere Menschen anfälliger für COVID-19 und schwerer als Menschen unter 50 Jahren. Dies kann auf mehr gesundheitliche Probleme und Komorbiditäten in dieser Population zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Studie waren 50,7% der Patienten männlich; Der Prozentsatz ist niedriger als der von Huang et al. [2](#) und Chen et al. [1](#) mit männlicher Dominanz (73,0%), jedoch ähnlich dem von Wang et al. [3](#) (54,3%). Dies kann mit den beruflichen Risikofaktoren für Männer auf dem Nassmarkt zusammenhängen, wenn man bedenkt, dass 66,0% der Patienten in Huangs Bericht und 49% der Patienten in Chens Bericht eine Expositionshistorie auf dem Nassmarkt in Huanan hatten. Kein Patient in unserem Bericht hatte in der Vergangenheit eine Exposition gegenüber dem Huanan-Nassmarkt, was auf die Ursache einer Infektion von SARS-CoV-2 in der Gemeinschaft hinweist. Daher beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern in der Regel ungefähr 1: 1. Dies ist niedriger als bei SARS-Coronavirus-infizierten Patienten mit weiblicher Dominanz (61,0%). [26](#) Darüber hinaus gab es bei schweren Patienten keinen Unterschied im Verhältnis von Frauen zu Männern.

In diesem Bericht wurde kein Asthmatiker identifiziert, und nur wenige Patienten hatten selbst berichtete Überempfindlichkeit gegen Medikamente und Urtikaria. Andere Allergien wie allergische Rhinitis, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergien wurden nicht berichtet. Angesichts der Prävalenz von Asthma in China von 4,2% [27](#) und der allergischen Rhinitis in Wuhan von 9,7% [28](#) bei Erwachsenen ist Asthma oder Allergie möglicherweise nicht der Risikofaktor für die SARS-CoV-2-Infektion. Viele frühere Studien haben den Zusammenhang zwischen Virusinfektion und Asthma untersucht und gezeigt, dass Virusinfektionen der Atemwege mit Asthma-Exazerbationen verbunden sind. Ungefähr 62% bis 95% der Kinder mit akuten Keuchanfällen wurden sowohl im Krankenhaus als auch in der Gemeinde positiv auf Atemwegsviren getestet. Während die Prävalenz bei Erwachsenen geringer war, lag sie immer noch im Bereich von 41% bis 78%. [29](#) Rhinoviren (RVs) waren die am häufigsten nachgewiesenen Virustypen aller Altersgruppen, deren Infektion zu schwereren und länger anhaltenden Symptomen der unteren Atemwege führen konnte. Virusinduziertes Keuchen im Säuglingsalter war häufig mit Asthmaentwicklung bei Kindern verbunden. [30](#) Neben RV auch andere Atemwegsviren wie das Respiratory Syncytial Virus (RSV), Influenzaviren (IfVs), Coronaviren (CoVs), humane Metapneumoviren (HMPVs), Parainfluenzaviren (PIVs), Adenoviren (AdVs) und Bocaviren (BoVs) wurden alle bei Patienten mit Asthma-Exazerbationen nachgewiesen. [23](#) Dennoch waren die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Asthma und Coronaviren viel geringer. CoV-OC43 und CoV-229E, die hauptsächlich im Winter übertragen wurden, waren mit Asthma-Exazerbationen bei Kindern und Erwachsenen verbunden. [30](#) In einer systemischen Literaturübersicht mit 63 eingeschlossenen Studien betrug die zusammengefasste Prävalenz der CoV- Infektion während Asthma-Exazerbationen 8,4% (95% CI, 5,1% - 13,6%) und lag unter RV (42,1%, am höchsten), RSV und Herpes simplex Virus (HSV), Enterovirus (EnV) und IfV , gefolgt von Cytomegalovirus (CV), BoV , PIV, Metapneumovirus (MpV) und AdV. In Asien waren RV, EnV ,

IfV , PIV und RSV die fünf Hauptviren , die mit Asthma assoziiert sind . [31](#) Die gemeldeten Infektionsraten der Atemwege für CoV bei Kindern lagen normalerweise zwischen <1% und 9%, was zwischen den Subtypen variierte. In Fall-Kontroll-Studien wurde CoV bei keuchenden Kindern im Vergleich zu Kontrollen nicht häufiger vorgestellt. Insgesamt schien CoV einen geringen oder gar keinen Beitrag zu akuten Asthma-Exazerbationen zu leisten, und CoV- Infektionen wurden häufig mit anderen Viren koinfiziert. [29](#) Bei den beiden anderen Arten von CoVs , SARS- CoV und MERS- CoV, die beim Menschen schwere Atemwegserkrankungen verursachen können, wurde festgestellt, dass die meisten etablierten Studien mit Tiermodellen für Asthma weniger relevant sind. [32](#) Intriguingly, eine prospektive klinische Geburtskohortenstudie zeigte , dass die Zahl der frühen Atem Episoden mit dem Risiko verbunden war der späteren Entwicklung von Asthma, unabhängig von der Virustyp (zB , RV, RSV und CoV), die die spezifischen viralen Trigger angezeigt ist möglicherweise kein Risikofaktor. [33](#)

Andererseits lohnt es sich auch zu überlegen, ob allergische Erkrankungen Atemwegsvirusinfektionen beeinflussen können. Eine multizentrische prospektive Studie [34](#) untersuchte die Auswirkungen des Vorhandenseins von Atopie, die als positive Hautstichproben auf ein oder mehrere Allergene definiert wurde, auf den Krankheitsverlauf bei Kindern, die mit einer viralen Pneumonie ins Krankenhaus eingeliefert wurden. In dieser Studie wurde bei 21,4% der Patienten eine Atopie festgestellt, während sich bei atopischer Sensibilisierung kein Einfluss auf die Schwere der Viruspneumonie bei Kindern zeigte. Darüber hinaus können Pollen, Typ-2-Reaktion, Atemwegsviren und das Gewebemilieu wie Typ 2 oder Typ 1 die Entwicklung und Schwere von Virusinfektionen beeinflussen. [16](#) , [17](#) Auch die Vorgeschichte allergischer Erkrankungen wie Keuchen, Neurodermitis und Nahrungsmittel- / Arzneimittelallergien war mit einer schweren Lungenentzündung verbunden. [34](#) Zusammengefasst Virusinfektionen mit akuter Verschlimmerung von Asthma in Zusammenhang gebracht wurden, und Allergie kann kein Risikofaktor für die Virus - Infektion sein. Es ist plausibel, dass dieses Konzept auch für SARS-CoV-2 gilt. Das Fehlen von Asthmapatienten und keine Allergien der Atemwege unterstützt dieses Konzept jedoch zumindest bei dieser Serie von 140 Patienten nicht.

Zwei (1,4%) Patienten hatten in unserem Bericht COPD; Der Prozentsatz ist ähnlich dem von Guan et al. [4](#) (12/1099, 1,1%). Darüber hinaus hatten nur 9 (6,4%) Patienten eine Rauchanamnese, und 7 von ihnen waren ehemalige Raucher. Es wurde berichtet, dass die Prävalenz von COPD bei Erwachsenen ≥ 40 Jahren 13,7% betrug, [22](#) und 27,3% der Erwachsenen in China waren derzeit Zigarettenraucher (Daten im Jahr 2018). [35](#) Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Coronavirus-Infektion ist nicht klar, und die genauen Ursachen für die geringere Inzidenz von COVID-19 bei derzeitigen Rauchern sind noch unbekannt. Frühere Studien zeigten, dass CoV bei der Verschlimmerung von COPD im Vergleich zu anderen Atemwegsviren wie RV, EnV , RSV und IfV nicht häufig durch RT-PCR nachgewiesen wurde , was darauf hinweist, dass das Coronavirus eine untergeordnete Rolle bei der akuten Verschlimmerung von COPD spielt. [23](#) Obwohl unsere Studie ergab, dass COPD- und Raucherpopulationen weniger wahrscheinlich mit SARS-CoV-2 infiziert sind, kann das Ergebnis einer SARS-CoV-2-Infektion bei Rauchern schwerwiegender sein.

Raucher und COPD-Patienten sind anfälliger für die Infektion mit dem Coronavirus (MERS- CoV) des Atmungssyndroms im Nahen Osten . Eine kürzlich durchgeföhrte Studie ergab, dass Dipeptidylpeptidase IV (DPP4), der Rezeptor für MERS- CoV , bei Rauchern und COPD-Patienten eine höhere Expression aufwies als bei Nichtrauchern. Zusätzlich wurde die Expression von DPP4 umgekehrt mit der Lungenfunktion und den Diffusionskapazitätsparametern korreliert. [36](#)

Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) wird reichlich in Atemwegsepithelzellen exprimiert und wurde als Rezeptor für SARS- CoV identifiziert , das eine entscheidende Rolle bei SARS- CoV- induzierten Lungenverletzungen spielt. [37](#) ACE2 und andere Komponenten des Renin- Angiotensin-Systems sind die Kernfaktoren für die Kontrolle der durch SARS-Coronavirus induzierten akuten Lungenverletzung. In-vivo- und In-vitro-Studien zeigten, dass die ACE2- Expression nach Beginn des Krankheitsprozesses herunterreguliert wurde. [38](#) Daher kann ACE2

doppelte Auswirkungen auf SARS-induzierte Lungenverletzungen haben. [39](#) Zunächst fungiert es als Rezeptor für die Infektion mit dem SARS-CoV-2, und dann fördert seine Herunterregulierung die Lungenverletzung. ACE2 wurde auch als Rezeptor für das neuartige SARS-CoV-2 identifiziert. [40](#) Die Rolle von ACE2 bei der Pathogenese dieser neuen Coronavirus-induzierten Lungenverletzung ist noch unbekannt. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die Expression von ACE2 in Atemwegsepithelien von COPD-Patienten und derzeitigen Rauchern zu untersuchen.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den schweren (7 Tage) und nicht schweren Patienten (8 Tage) in Bezug auf die mittleren Tage vom Auftreten der Symptome bis zur Krankenhauseinweisung festgestellt. Fast alle Patienten (91,7%) hatten zu Beginn der Symptome Fieber, was mit dem von Huang [2](#) und Wang [3](#) berichteten übereinstimmt, aber viel höher ist als das von Guan. [4](#) In Guans Studie entwickelten jedoch [4 die](#) meisten Patienten (87,9%) während des Krankenhausaufenthaltes Fieber. Daher war Fieber das häufigste Symptom bei Patienten mit COVID-19. Husten war ein weiteres häufiges Symptom bei diesen Patienten. 75% der Patienten in unserem Bericht hatten Husten; Die Anzahl ist ähnlich wie in anderen Studien. [1 - 4](#) Die Häufigkeit von Müdigkeit in dieser Studie betrug 75%, was höher ist als die von Huang und Guan, aber nahe an der von Wang. Die Inzidenz gastrointestinaler Symptome betrug in unserem Bericht 39,6%, was viel höher ist als die von Huang und Guan, aber ähnlich wie in Wangs Studie. Radiologisch gesehen waren die häufigsten Anzeichen im CT bilaterales Mattglas oder fleckige Opazität. [1 - 4](#) Dies stimmt mit dem überein, was wir in unserem Bericht beobachtet haben (Abbildungen [1-3](#) - [1-3](#)). Die Verteilung der Trübung in der Lunge war nicht anders zwischen schweren und nonsevere Patienten.

Lymphopenie war bei Patienten unserer Studie häufig (75,4%); Dies steht im Einklang mit anderen Berichten. [3](#), [4](#) Bemerkenswerterweise waren die Prozentsätze, jedoch nicht die absoluten Lymphozytenzahlen, bei schweren Patienten im Vergleich zu nicht schwerwiegenden Patienten niedriger. Dies kann auf die erhöhte Gesamtzahl an Leukozyten bei schweren Patienten zurückzuführen sein.

Interessanterweise waren bei diesen Patienten auch verringerte Eosinophilenzahlen häufig (52,9%). Es wurde kein signifikanter Unterschied im Verhältnis von Patienten mit verringerten Eosinophilenzahlen zwischen schweren und nicht schweren Patienten festgestellt. Es gab eine positive Korrelation zwischen den Eosinophilen- und Lymphozytenzahlen, insbesondere für den zweiten Test während des Krankenaufenthaltes. Daher kann eine verminderte Eosinophilenzahl als Indikator für eine SARS-CoV-2-Infektion bei verdächtigen Patienten verwendet werden. Bei Patienten mit typischen Symptomen und radiologischen Veränderungen mit und ohne Lymphopenie können verringerte Eosinophile ein wichtiger diagnostischer Hinweis sein.

Andere abnormale Laborbefunde sind ein erhöhter Spiegel an CRP, SAA, PCT, D-Dimer und Kreatinkinase im Serum, was auf eine anhaltende Entzündungsreaktion und einen gestörten Gerinnungsmechanismus nach Infektion mit SARS-CoV-2 hinweist. Darüber hinaus CRP, PCT, D-Dimer - Konzentration und Leukozytenzahl waren signifikant höher als bei schwerer im Vergleich zu nonsevere Patienten, die prominenteren Entzündung bei schweren Patienten darstellen kann. Eine höhere Leukozytenzahl und PCT können auch auf eine sekundäre bakterielle Infektion zurückzuführen sein. Bei Patienten mit hohem CK im Serum sollten weitere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, die durch die direkte Wirkung des Virus oder die indirekte Wirkung der Hypoxie verursacht werden können. In der vorliegenden Studie wurden Daten zur Behandlung und zum Ergebnis dieser Patienten nicht endgültig festgelegt, da die meisten dieser Patienten weiterhin im Krankenhaus bleiben.

Zusammenfassend stellte die Studie die klinischen und Laboreigenschaften von 140 in der Gemeinschaft infizierten COVID-19-Patienten fest und zeigte ein Verhältnis von Frauen zu

Männern von ungefähr 1: 1. Eine niedrige Prävalenz von Rauchern und keine allergischen Erkrankungen trotz Überempfindlichkeit gegen Medikamente und Urtikaria wurde von allen Patienten selbst gemeldet, was darauf hinweist, dass allergische Erkrankungen und die Rauchanamnese möglicherweise nicht die anfälligen Faktoren für COVID-19 sind. Die positive Korrelation zwischen Eosinophil- und Lymphozytenzahl im Blut legt nahe, dass Eosinopenie zusammen mit Lymphopenie ein nützlicher Indikator für die Diagnose von COVID-19 bei Patienten mit typischen Symptomen und radiologischen Veränderungen sein kann. Eine größere Stichprobenpopulation ist erforderlich, um den Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2-Infektion und allergischen Erkrankungen weiter zu untersuchen.

Danksagung

Wir möchten allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die den Patienten mit COVID-19 geholfen und sich um sie gekümmert haben, für ihre großen Anstrengungen danken, insbesondere Jing Wan, Xuedong Fu, Yihui Ma, Yufeng Yuan und Jun Lin vom Zhongnan- Krankenhaus der Wuhan-Universität, Jingmei Zhao vom Handan Central Hospital der Provinz Hebei und Qing Fang vom General Hospital des Central Theatre Command für ihren selbstlosen Einsatz bei der medizinischen Hilfsaktion gegen SAR-CoV-2.

INTERESSENKONFLIKT

Keiner der Autoren hat einen Interessenkonflikt zu erklären.

BEITRÄGE DES AUTORS

Jinjin Zhang, Xiang Dong und Yadong Gao sammelten und analysierten die Daten und bereiteten das Manuskript vor. Yiyuan Cao trug zur Sammlung und Interpretation radiologischer Materialien bei. Yadong Yuan, Yibin Yang und Youqin Yan waren an der Arbeit des Patientenmanagements und der Organisation beteiligt. Yadong Gao und Cezmi A. Akdis entwarfen die Studie und überprüften das Manuskript.

VERWEISE

- 1Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiologische und klinische Merkmale von 99 Fällen einer neuartigen Coronavirus-Pneumonie im Jahr 2019 in Wuhan, China: eine deskriptive Studie. *Lancet* . 2020; 395 (10223): 507–513.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 2 Huang C, Wang Y , Li X et al. Klinische Merkmale von Patienten, die mit dem neuartigen Coronavirus 2019 in Wuhan, China, infiziert sind. *Lancet* . 2020; 395 (10223): 497- 506.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 3 Wang D., Hu B., Hu C. et al. Klinische Merkmale von 138 hospitalisierten Patienten mit neuartiger Coronavirus-infizierter Lungenentzündung im Jahr 2019 in Wuhan, China. *JAMA* . 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Epub vor Druck].

[Crossref](#) [Google Scholar](#)

- 4Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Klinische Merkmale der neuartigen Coronavirus-Infektion 2019 in China. medRxiv 2020: 2020.02.06.20020974.

[Google Scholar](#)

- 5 Weltgesundheitsorganisation (WHO). Lageberichte zur Coronavirus-Krankheit (COVID-2019). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> . Zugriff am 19. Februar 2020.

[Google Scholar](#)

- 6 Tan WJ, Zhao X, Ma XJ et al. Ein neuartiges Coronavirus-Genom, das in einer Reihe von Lungenentzündungsfällen identifiziert wurde - Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* . 2020; 2: 61-62.

[Google Scholar](#)

- 7Rambaut A. Vorläufige phylogenetische Analyse von 11 nCoV2019-Genomen, 2020-01-19. <http://virological.org/t/preliminary-phylogenetic-analysis-of-11-ncov2019-genomes-2020-01-19/329> . Zugriff am 12. Februar 2020.

[Google Scholar](#)

- 8Gralinski LE, Menachery VD. Rückgabe des Coronavirus: 2019 - nCoV. *Viren* . 2020; 12 (2): 135.

[Crossref](#) [Google Scholar](#)

- 9Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. Ein familiärer Lungenentzündungscluster im Zusammenhang mit dem neuartigen Coronavirus von 2019, der auf eine Übertragung von Mensch zu Mensch hinweist: eine Studie eines Familienclusters. *Lancet* . 2020; 395 (10223): 514–523.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 10 Li Q, Guan X, Wu P et al. Frühe Übertragungsdynamik einer neuartigen Coronavirus-infizierten Lungenentzündung in Wuhan, China. *N Engl J Med* . 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> [Epub vor Druck].

[Crossref](#) [Google Scholar](#)

- 11Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen allergischer Sensibilisierung und Keuchen des Rhinovirus im frühen Leben. *Br J Respir Crit Care Med* . 2012; 185: 281-285.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 12Rubner FJ, Jackson DJ, MD Evans et al. Rhinovirus-Keuchen im frühen Leben, allergische Sensibilisierung und Asthmarisiko im Jugendalter. *J Allergy Clin Immunol* . 2017; 139: 501-507.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 13Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviren, allergische Entzündungen und Asthma. *Immunol Rev* . 2011; 242: 69-90.

[Wiley Online-Bibliothek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 14 Baraldo S., Contoli M., Bazzan E. et al. Mangelhafte antivirale Immunantworten im Kindesalter: unterschiedliche Rollen von Atopie und Asthma. *J Allergy Clin Immunol* . 2012; 130: 1307-1314.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 15 Rowe RK, Gill MA. Asthma: das Zusammenspiel von Virusinfektionen und allergischen Erkrankungen. *Immunol Allergy Clin North Am* . 2015; 35: 115–127.

[Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 16 Gilles S., Blume C., Wimmer M. et al. Die Pollenexposition schwächt die angeborene Abwehr gegen Atemwegsviren. *Allergie*. 2019. <https://doi.org/10.1111/all.14047> [Epub vor Druck].

[Wiley Online-Bibliothek Web of Science® Google Scholar](#)

- 17 Wu YH, Lai AC, Chi PY et al. Pulmonales IL-33 orchestriert angeborene Immunzellen, um durch RSV hervorgerufene Hyperreaktivität der Atemwege und Eosinophilie zu vermitteln. *Allergie*. 2019. <https://doi.org/10.1111/all.14091> [Epub vor Druck].

[Wiley Online-Bibliothek Web of Science® Google Scholar](#)

- 18Gavala ML, Bashir H, Gern JE. Virus / Allergen-Wechselwirkungen bei Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 298-307.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 19Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virusinfektion und Allergie bei der Entwicklung von Asthma: Was ist der Zusammenhang. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12: 151-157.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 20Leino A., Lukkarinen M., Turunen R., et al. Lungenfunktion und Bronchialreaktivität 4 Jahre nach dem ersten virusinduzierten Keuchen. *Allergie*. 2019; 74: 518–526.

[Wiley Online-Bibliothek CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 21Svensson A, Nordström I, Rudin A, Bergström T, Eriksson K. Umhüllte Viren, jedoch keine Bakterien, blockieren in vitro IL-13-Reaktionen in menschlichen Nabelschnurblut-T-Zellen. *Scand J Immunol*. 2012; 75: 409-418.

[Wiley Online-Bibliothek CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 22 Wang C., Xu J., Yang L. et al. Prävalenz und Risikofaktoren chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen in China (China Pulmonary Health [CPH] -Studie): eine nationale Querschnittsstudie. *Lancet*. 2018; 391: 1706–1717.

[Crossref PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 23Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virusinduzierte Exazerbationen bei Asthma und COPD. *Front Microbiol*. 2013; 4: 293.

[Crossref PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 24 Hu SS, Gao RL, Liu LS et al. Zusammenfassung des Berichts 2018 über Herz-Kreislauf-Erkrankungen in China. *Chin Circ J*. 2019; 34: 209-220.

[Google Scholar](#)

- 25Liu M, Liu SW, Wang LJ et al. Belastung durch Diabetes, Hyperglykämie in China von bis 2016: Ergebnisse von 1990 bis 2016, globale Krankheitslaststudie. *Diabetes Metab*. 2019; 45: 286-293.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 26Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Klinische Merkmale und kurzfristige Ergebnisse von 144 Patienten mit SARS im Großraum Toronto. *JAMA*. 2003; 289: 2801-2809.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 27 Huang K., Yang T., Xu J. et al. Prävalenz, Risikofaktoren und Management von Asthma in China: eine nationale Querschnittsstudie. *Lancet*. 2019; 394: 407-418.

[Crossref PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 28 Wang XD, Zheng M., Lou HF et al. Eine erhöhte Prävalenz von selbst gemeldeter allergischer Rhinitis in großen chinesischen Städten von 2005 bis 2011. *Allergie* . 2016; 71: 1170–1180.

[Wiley Online-Bibliothek CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 29 Papadopoulos NG, Christodoulou I., Rohde G. et al. Viren und Bakterien bei akuten Asthma-Exazerbationen - eine systematische Überprüfung von GA²LEN-DARE. *Allergie* . 2011; 66: 458–468.

[Wiley Online-Bibliothek CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 30 Greenberg SB. Update zu Infektionen mit humanem Rhinovirus und Coronavirus. *Semin Respir Crit Care Med* . 2016; 37: 555-571.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 31 Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regionale, alters- und respirationssekretionsspezifische Prävalenz von Atemwegsviren im Zusammenhang mit Asthma-Exazerbation: eine Literaturübersicht. *Arch Virol* . 2018; 163: 845-853.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 32 Han M., Rajput C., Ishikawa T., Jarman CR, Lee J., Small HMB. Tiermodelle für respiratorische Virusinfektionen im Zusammenhang mit Asthma. *Viren* . 2018; 10 (12): 682.

[Crossref CAS Google Scholar](#)

- 33 Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. Der Zusammenhang zwischen Infektionen der Atemwege im frühen Leben und späterem Asthma ist unabhängig vom Virustyp. *J Allergy Clin Immunol* . 2015; 136: 81-86.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 34 Erdem SB, Can D., Girit S. et al. Beeinflusst Atopie den Verlauf einer viralen Lungenerzündung ? *Allergol Immunopathol* . 2018; 46: 119–126.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 35 Weltgesundheitsorganisation (WHO). WHO-Bericht über die globale Tabakepidemie 2019 (Länderprofil: China).
https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/chn.pdf?ua=1 . Zugriff am 17. Februar 2020.

[Google Scholar](#)

- 36 Seys L., Widagdo W., Verhamme FM, et al. DPP4, der Coronavirus-Rezeptor für das respiratorische Syndrom im Nahen Osten, ist in der Lunge von Rauchern und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung hochreguliert. *Clin Infect Dis* . 2018; 66: 45-53.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 37 Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. Eine entscheidende Rolle des Angiotensin-Converting-Enzyms 2 (ACE2) bei SARS-Coronavirus-induzierten Lungenverletzungen. *Nat Med* . 2005; 11: 875-879.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 38 Kuba K., Imai Y., Rao S., Jiang C., Penninger JM. Lehren aus SARS: Kontrolle des akuten Lungenversagens durch den SARS-Rezeptor ACE2. *J Mol Med* . 2006; 84: 814-820.

[Crossref CAS PubMed Web of Science® Google Scholar](#)

- 39 Kuba K., Imai Y., Penninger JM. Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 bei Lungenerkrankungen. *Curr Opin Pharmacol* . 2006; 6: 271-276.

[Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

- 40XuX, ChenP, WangJ, et al. Entwicklung des neuartigen Coronavirus aus dem anhaltenden Wuhan-Ausbruch und Modellierung seines Spike-Proteins für das Risiko einer Übertragung durch den Menschen. *Sci China Life Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5> [Epub vor Druck].

[Crossref](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)