Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Strahlenanwendungen in der Diagnostik und Therapie von COVID-19

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 310. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 09./10.Februar 2021

Vorwort

Seit dem Auftreten der COVID-19-Pandemie wurde in einigen Veröffentlichungen vorgeschlagen, ionisierende Strahlung zur Diagnose oder Behandlung einer COVID-19-Infektion einzusetzen. Zum einen soll die Computertomografie (CT) dafür eingesetzt werden, dass eine SARS-CoV-2-Infektion schon vor der symptomatischen Phase entdeckt wird. Zum anderen wird eine Strahlentherapie zur Behandlung einer COVID-19-Pneumonie vorgeschlagen.

Die Strahlenschutzkommission beschloss daher in ihrer 307. Sitzung am 2/3. Juli 2020 die Einsetzung einer SSK-Arbeitsgruppe, die sich mit den Strahlenschutzfragen im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion befassen soll. Hierbei sollten insbesondere für den Strahlenschutz relevante Aspekte beim Einsatz einer Computertomografie zur Diagnostik einer COVID-19-Erkrankung sowie beim Einsatz einer Strahlentherapie zur Behandlung von Pneumonien während einer COVID-19-Erkrankung erörtert werden.

Der Beratung dieser Arbeitsgruppe, die ihre Arbeit am 5. Oktober 2020 aufnahm, liegt kein Beratungsauftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) zu Grunde, aber Vertreter des BMU und des Bundesamtes für Strahlenschutz begleiteten die Beratung unterstützend.

An der Erarbeitung der resultierenden Stellungnahme, die am 10. Februar 2021 durch die SSK verabschiedet wurde, haben mitgewirkt:

- Prof. Dr. Michael-John Atkinson, Technische Universität München, Vorsitzender der Arbeitsgruppe
- Prof. Dr. Stefan Delorme, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. Claudia Fournier, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt
- Prof. Dr. Christoph Hoeschen, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Universitätsklinikum Essen
- Dipl.-Phys. Jürgen Kopp, Universitätsklinikum Augsburg (im Ruhestand)
- Prof. Dr. Ursula Nestle, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach

Prof. Dr. Michael-John Atkinson

Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Strahlenschutzfragen im Zusammenhang mit COVID-19“

Prof. Dr. Werner Rühm

Vorsitzender der Strahlenschutzkommission

INHALT

1 Einleitung 4
2 Stellungnahme der SSK 4
3 Wissenschaftliche Begründung 5
3.1 Coronavirus-Pandemien 5
3.2 Anwendung strahlenbasierter bildgebender Verfahren bei COVID-19 Infektionen 6
3.2.1 Aktuelle Diagnostik 6
3.2.2 Rationale für den Einsatz der Computertomografie der Lunge bei COVID-19-Verdacht 7
3.2.3 Betrachtung der Evidenzlage 8
3.2.4 Abwägung der Indikationen zur CT der Lunge 9
3.2.5 Technische Empfehlungen zur Optimierung der CT-Diagnostik bei COVID-19 13
3.2.6 Nutzen-Risiko-Abwägung zur CT der Lunge bei COVID-19 13
3.3 Anwendung strahlentherapeutischer Verfahren bei COVID-19-Infektionen 15
3.3.1 Derzeitige Therapieansätze 15
3.3.2 Mögliche Rationale für den Einsatz einer Strahlentherapie bei der COVID-19-Pneumonie 15
3.3.2.1 Betrachtung der Evidenzlage 16
3.3.3 Risiken einer LDRT der Lunge 19
3.3.4 Nutzen-Risiko Analyse 20
4 Rechtliche Rahmenbedingungen 20
5 Literatur 21
6 Abkürzungsverzeichnis 34
A-1 Güte eines diagnostischen Tests 35

1 Einleitung

Seit Anfang des Jahres 2020 hat die durch das Virus SARS-CoV-2 (engl. ‚Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type-2') verursachte Pandemie in Medizin und Gesellschaft tiefe Spuren hinterlassen. Einige der vielen Reaktionen auf die Bedrohung der durch das Virus verursachten Erkrankung COVID-19 (engl. ‚COronaVIrus Disease-2019') betreffen mittelbar oder unmittelbar Belange des Strahlenschutzes. So gibt es widersprüchliche Anregungen aus dem medizinisch-wissenschaftlich-technischen Bereich zum Einsatz von ionisierender Strahlung (primär der Computertomografie (CT)) bei der Diagnostik einer SARS-CoV-2-Infektion und der Verlaufskontrolle für eine COVID-19-Erkrankung. Andere aktuelle Vorschläge beziehen sich auf eine Strahlentherapie der Lunge zur Behandlung von COVID-19-Pneumonien mit schwerem Verlauf.

Aufgrund der Vielzahl der potenziell betroffenen Individuen und der damit verbundenen Größenordnung des Einsatzes ionisierender Strahlen in diesem Zusammenhang hält die Strahlenschutzkommission (SSK) eine Stellungnahme zu diesen beiden Anwendungsbereichen aus Sicht des Strahlenschutzes für erforderlich. Aus einer Sichtung der vorläufigen Evidenz sollen daher hier die Vor- und Nachteile der Anwendungsmöglichkeiten von Strahlung in der Diagnostik und Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung herausgearbeitet und Empfehlungen zum sicheren Einsatz daraus abgeleitet werden.

2 Stellungnahme der SSK

Die SSK nimmt wie folgt Stellung:

- Die Anwendung einer CT bei asymptomatischen Personen[1] zur Diagnose einer COVID-19-Erkrankung ist außerhalb von genehmigten Studien medizinisch nicht gerechtfertigt.
- Gemäß § 83 Abs. 3 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG 2017) erfordert auch eine CT zur Diagnostik und Verlaufskontrolle einer COVID-19-Pneumonie die vorherige Stellung der rechtfertigenden Indikation durch einen Arzt oder eine Ärztin mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz. Diesbezüglich bieten die Empfehlungen der Fachgesellschaften aktuelle Hilfestellung.
- In Anbetracht einerseits der hohen Strahlenexpositionen und der daraus resultierenden Risiken und andererseits der unklaren prä-klinischen und klinischen Evidenz hält die SSK eine Strahlentherapie zur Behandlung der COVID-19-Pneumonie für nicht gerechtfertigt, auch nicht als individuellen Heilversuch.
- Eine Behandlung der COVID-19-Pneumonie mittels ionisierender Strahlung sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Für diese muss eine Genehmigung gemäß § 31 StrlSchG vorliegen.
- Bei jeder Strahlenanwendung an COVID-19-Erkrankten sind zusätzlich zum Strahlenschutz ausreichende Maßnahmen zum Infektionsschutz des Personals zu ergreifen

[1] In dieser Stellungnahme wird der Begriff ‚asymptomatisch' für eine SARS-CoV-2-Infektion ohne Krankheitszeichen angewendet. Der Begriff ‚asymptomatisch' wird hier nicht im Sinne der Begriffsbestimmung nach § 5 Abs. 16 des StrlSchG verwendet, außer in Abschnitt 4 „Rechtliche Rahmenbedingungen".

sowie Ressourcen für die medizinische Strahlenanwendung bezüglich anderer Indikationen, z. B. Diagnostik anderer schwerer Erkrankungen sowie Krebstherapien, zu gewährleisten.

3 Wissenschaftliche Begründung

3.1 Coronavirus-Pandemien

Coronaviren stellen eine große Familie weit verbreiteter RNA-Viren dar, die vorwiegend die Epithelien des Magen-Darm- und Atemwegstrakts infizieren können. Jede Coronavirus-Spezies zeigt eine Affinität zu einem bestimmten Säugetierwirt, beispielweise zu Hunden, Fledermäusen oder Schweinen. Die inhärente Mutabilität des viralen Genoms macht das Virus jedoch auch sehr anpassungsfähig an neue Wirtspezies. Die genetische Variabilität und die schnelle Entwicklung von mutierten Coronavirus-Stämmen sind für das Überleben des Virus vorteilhaft; dies spielt eine Rolle bei der bereits aktiven (intrinsischen) und der durch Infektion oder Impfung ausgelösten Immunabwehr des Wirts. Kürzlich wurden mutierte Varianten des SARS-CoV-2-Virus mit erhöhter Übertragungsrate bestätigt (Plante et al. 2020).

Der enge Kontakt des Menschen mit domestizierten und wilden Tieren, die Coronaviren tragen, hat zu einer Reihe von Infektionen mit Viren tierischen Ursprungs geführt. Coronaviren, die von tierischen Wirten auf Menschen übergegangen waren, haben in den letzten Jahren zu zwei Epidemien mit anhaltenden Infektionen in lokalisierten humanen Populationen geführt. Die erste Epidemie führte 2002 zu SARS (engl. ‚Severe Acute Respiratory Syndrome') mit über 8 000 Todesfällen in 26 Ländern (WHO 2003). Hierbei wird angenommen, dass die Infektion des Menschen über einen Fleckenmusang erfolgte, der mit einem Coronavirus der Fledermaus infiziert war. Die zweite Coronavirus-Epidemie, die zu MERS (engl. ‚Middle East Respiratory Syndrome') führte, trat 2004 auf, wobei Kamele als wahrscheinlicher Überträger zwischen Fledermäusen und Menschen identifiziert wurden. In diesem Fall blieb die Infektion durch ihre geographische Lage auf die arabische Halbinsel beschränkt, und es wurden weniger als 3 000 Todesfälle gemeldet (Chafekar und Fielding 2018). Obwohl SARS verschwunden zu sein scheint, ist das MERS-Virus gelegentlich in der Golfregion wiederaufgetaucht. Es wurde vorhergesagt, dass die zunehmende Globalisierung weitere Krankheitsausbrüche durch Infektionen mit Coronaviren begünstigen wird, was sich nunmehr mit dem COVID-19-Ausbruch bestätigt hat (Fan et al. 2019).

Obwohl der Zwischenwirt der aktuellen COVID-19-Pandemie bisher nicht sicher ausgemacht werden konnte, ist ein erneuter Ursprung bei Fledermäusen wahrscheinlich. SARS-CoV-2 hat sich bei der Besiedlung der Atemwege als äußerst effizient erwiesen und ist mit einer signifikanten Morbidität verbunden. Die aktuelle pandemische Erkrankung COVID-19 manifestiert sich häufig mit einer Entzündung der oberen Atemwege mit trockenem Husten und Fieber sowie anderen, z. B. neurologischen Symptomen (Verlust des Geschmacks- und Geruchssinns). Neben leichteren Verläufen kommen auch schwere Verläufe mit interstitieller Pneumonie vor. Die Ansteckungsgefahr beginnt bereits etwa zwei Tage vor Symptombeginn. Ein Teil der Patienten und Patientinnen erkrankt schwer und wird intensiv- und/oder beatmungspflichtig. In schwereren Fällen verläuft die Erkrankung typischerweise in mehreren Phasen, wobei sich die Symptomatik des oberen Atemtrakts vorübergehend bessern kann und um den siebten bis zehnten Krankheitstag Symptome der Pneumonie auftreten können, mit dem Leitsymptom der Atemnot. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass COVID-19 nicht nur eine Atemwegs- und Lungenerkrankung ist, sondern u. a. auch das zentrale Nerven- und kardiovaskuläre System, den Gastrointestinaltrakt und die Blutgefäße betreffen kann. Insbesondere schwere, tödliche Ver-

läufe zeigen oft Lymphopenie, Thrombosen in terminalen Gefäßen, Myokarditis und eine inadäquate Immunreaktion mit einem „Zytokinsturm“ und einer überschießenden Entzündungsreaktion in einer Vielzahl von Organen (Kniep et al. 2020, Dodt und Schneider 2020, Hemmer et al. 2020).

Die Epidemie wurde am 11. März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft. Die hohe Infektionsrate hat die Gesundheitssysteme in vielen Ländern überfordert. Die WHO meldete im Rahmen der COVID-19-Pandemie bis Anfang Februar 2021 weltweit kumulativ 106 Millionen Fälle und 2,3 Millionen Todesfälle. Aktuelle Zahlen sowie der Verlauf der Pandemie sind auf der Internetseite der WHO unter ‚https://covid19.who.int‘ (WHO 2020b) zu finden.

In Deutschland wurden bis Anfang Februar 2021 ca. 2,3 Millionen Fälle und ca. 62 000 Todesfälle registriert. Auch hierzu finden sich die aktuellen Zahlen und der Verlauf der Pandemie im Internet auf der Seite:

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html (RKI 2020).

Obwohl erwartet wird, dass Schutzmaßnahmen und Impfkampagnen die Auswirkung in den kommenden Monaten verringern werden, muss berücksichtigt werden, dass sich in Zukunft möglicherweise therapie- bzw. immunitätsresistente SARS-CoV-2-Varianten entwickeln und dass langfristig weitere Epidemien mit anderen Coronaviren ernsthafte Gesundheitsrisiken darstellen werden.

3.2 Anwendung strahlenbasierter bildgebender Verfahren bei COVID-19 Infektionen

3.2.1 Aktuelle Diagnostik

Derzeitiger Standard der Diagnose COVID-19 ist die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (engl. ‚reverse transcription polymerase chain reaction‘, RT-PCR) aus einem Rachenabstrich, der transoral oder transnasal gewonnen wird, um Virus-RNA nachzuweisen. Die Sensitivität dieser Methode hängt u. a. von der Qualität des Abstriches ab, aber auch von der Phase des Infektionsverlaufs. Wenn die Entzündung der oberen Atemwege abgeklungen ist, kann die RT-PCR aus dem Rachenabstrich falsch negativ ausfallen, obwohl die Infektion sich zur gleichen Zeit bereits im unteren Atemtrakt manifestiert hat (Hemmer et al. 2020, Dodt und Schneider 2020). Sputum, aus dem sich Virus-RNA isolieren ließe, wird von einigen Patienten und Patientinnen nicht produziert. Bei diesen wäre für den Nachweis mittels RT-PCR die Gewinnung von Bronchialsekret erforderlich, d. h. über eine flexible Bronchoskopie, eine bronchoalveoläre Lavage oder eine Absaugung bei intubierten Personen – alles Maßnahmen, die nicht nur invasiv sind, sondern auch mit einem erheblichen Risiko für eine Infektion des medizinischen Personals behaftet sind.

Logistik und laborinterne Abläufe führen dazu, dass die Ergebnisse von RT-PCR-Tests gewöhnlich erst am nächsten Arbeitstag verfügbar sind, oft auch erst nach mehreren Tagen. Dies stellt einen schwerwiegenden Nachteil der Methode dar. Zudem wird für den Fall einer stark steigenden Zunahme der Krankheitsinzidenz befürchtet, dass Labormaterialien weltweit knapp werden könnten – dies betrifft weniger Reagenzien als allgemeiner Laborbedarf wie Pipettiermaterialien, Plastikröhrchen etc. In der Praxis verzögert dies Diagnostik- und Behandlungsabläufe, verlängert die Zeit, in der Dritte angesteckt werden können, und blockiert Kapazitäten im Gesundheitssystem.

Seit dem Herbst 2020 sind SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests breit verfügbar. Mit derartigen Tests können Interessierte an Ort und Stelle getestet werden und ein Ergebnis liegt innerhalb von 30 Minuten vor (Sheridan 2020). Die diagnostische Genauigkeit genügt jedoch nicht allen

Ansprüchen. Die Aussagekraft hängt davon ab, ob eine Erkrankung besteht und welche Antigenkonzentration vorliegt, und nicht zuletzt ist sie abhängig von der Qualität und dem Zeitpunkt der Probengewinnung. Die Sensitivität wird mit ca. 90 % und die Spezifität wird mit ca. 95 % angegeben, allerdings handelt es sich um Angaben der Hersteller zur Güte der Tests im Labor, nicht beim Einsatz in der Praxis. Die Forschergruppe „Diagnostics Global Health“ um das Institut für Tropenmedizin der Universität Heidelberg hat die aktuell verfügbaren, unabhängigen Studien – teils bereits begutachtet, teils noch im „Pre-Print“-Stadium – zur Sensitivität und Spezifität kommerzieller Schnelltests systematisch überprüft und auf das Risiko einer systematischen Verzerrung (Bias) hin bewertet. Eine Übersicht über die Ergebnisse einschließlich Links zu den Originalpublikationen findet sich unter: https://diagnosticsglobalhealth.org (Denkinger et al. 2020). Darin bestätigt sich weitgehend die von den Herstellern angeführte hohe Spezifität, während die Sensitivität der Tests breit streut und teilweise deutlich niedriger ausfällt. So liegt die Mehrzahl der Angaben zwischen 70 % und 85 %. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Schnelltests nicht geeignet sind nachzuweisen, dass eine Person infiziert ist, sondern nur, ob die getestete Person gerade Viren produziert und damit infektiös ist. Falls bereits eine Infektion vorliegt, können die Getesteten auch bei negativem Schnelltest sehr schnell infektiös werden. Schnelltests sind für die Testung asymptomatischer Personen gedacht und können z. B. verwendet werden, um den Zutritt einer positiv getesteten Person zu einem gefährdeten Bereich (z. B. einem Pflegeheim) zu verhindern und eine RT-PCR zu veranlassen.

Eine detaillierte Erläuterung der Güte eines diagnostischen Tests mit den Begriffen Spezifität und Sensitivität findet sich im Anhang 1 zu dieser Stellungnahme.

3.2.2 Rationale[2] für den Einsatz der Computertomografie der Lunge bei COVID-19-Verdacht

Während die Projektionsradiografie gegenüber pulmonalen Veränderungen wenig sensitiv ist, zeigt die native Computertomografie inklusive der ‚Low-Dose‘-CT (LDCT) typische Befunde einer beidseitigen, überwiegend multifokalen interstitiellen Pneumonie bei an COVID-19-Erkrankten (Heidinger et al. 2020), die umso stärker ausgeprägt sind, je schwerer die Patienten und Patientinnen klinisch erkrankt sind (Zhao et al. 2020, Li et al. 2020b). Am häufigsten finden sich:

- Milchglasverdichtungen,
- Konsolidierungen,
- „Inverse halo sign“: Milchglasverdichtung, umgeben von einer ringförmigen Konsolidierung,
- Verdickte Interlobulärsepten und
- „Crazy paving“: eine Kombination aus Milchglasverdichtung und verdickten Septen.

Durch standardisierte Befundungskriterien kann die diagnostische Aussagekraft der CT erhöht werden (Prokop et al. 2020). Gleichwohl sind diese Befunde für die COVID-19-Pneumonie keineswegs spezifisch, sondern werden auch z. B. bei viralen Pneumonien anderer Ursache nachgewiesen, so z. B. bei der Grippepneumonie oder der eosinophilen Pneumonie. Manche Befunde sind für eine COVID-19-Pneumonie weniger typisch, so z. B. „Tree-in-Bud“-Phänomene (feines, dendritisches Muster, das eine Erkrankung der terminalen Atemwege anzeigt).

[2] Rationale: wird in dieser Stellungnahme als begründende Überlegung verstanden

Kavitationen oder Pleuraergüsse können aber in späteren Phasen der Erkrankung und insbesondere bei bakterieller Superinfektion auftreten. Verschlüsse pulmonalarterieller Äste infolge spontaner Thrombosen oder Embolien aus einer Quelle im großen venösen Kreislauf können nur mit der konstrastverstärkten CT nachgewiesen werden.

Berichten aus der frühen Phase der Pandemie zufolge sind pathologische Befunde in der Nativ-CT des Thorax häufig, und zwar auch bei Patienten und Patientinnen mit nur leichter bis mäßiger Symptomatik (Guan et al. 2020). Eine Reihe weiterer Publikationen gibt für die CT bei der Identifizierung einer COVID-19-Erkrankung höhere Sensitivitäten an als für die RT-PCR. Dies gab Anlass zur Empfehlung einzelner Autoren und Autorinnen, die CT zur Diagnose von COVID-19 einzusetzen, insbesondere, wenn eine RT-PCR aufgrund eines zu hohen Bedarfs nicht verfügbar oder infolge einer Überlastung der Logistik und der Labore die Wartezeit auf ein Ergebnis unvertretbar lang ist (Fang et al. 2020, Ai et al. 2020).

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie wird eine bildgebende Untersuchung mit Hilfe einer Thorax-Computertomografie unter den folgenden Szenarien diskutiert:

- bei medizinisch asymptomatischen Personen ohne bekannten Kontakt mit an COVID-19-Erkrankten zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Früherkennung),
- bei medizinisch asymptomatischen Kontaktpersonen von COVID-19-Erkrankten zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2,
- bei symptomatischen Patienten und Patientinnen zur Sicherung der Diagnose COVID-19,
- bei symptomatischen Patienten und Patientinnen zur Unterstützung klinischer Entscheidungen. Diese können die Frage der stationären Aufnahme, therapeutischer Maßnahmen oder einer eventuellen Entlassung aus dem Krankenhaus betreffen.

3.2.3 Betrachtung der Evidenzlage

Grundsätzlich ist die CT geeignet, Zeichen einer Erkrankung an COVID-19 und möglicherweise auch einer zunächst asymptomatischen Infektion mit SARS-CoV-2 nachzuweisen. Eine Vielzahl von retrospektiven Studien widmet sich diesem Thema, insbesondere einem Vergleich der Leistungsfähigkeit mit der der RT-PCR. So zeigt eine Metaanalyse von 68 Studien aus verschiedenen Ländern eine gepoolte Sensitivität von 94 % für die CT (aus einem Bereich von 47 % bis 100 %) und 89 % für die RT-PCR (Bereich 40 % bis 100 %). Die gepoolte Spezifität der CT betrug 37 % (Bereich 25 % bis 56 %). Für die RT-PCR wurde als Goldstandard zwar grundsätzlich eine Spezifität von 100 % angenommen, aber für die Abschätzung von Prädiktionswerten wurde ihr ein Wert von 99 % zugewiesen. Die Prävalenz der Erkrankung streute zwischen 1 % und 22,9 %. Die limitierte Spezifität der CT in Verbindung mit der schwankenden Prävalenz unter den untersuchten Personen erklärt, dass der positive Vorhersagewert (PPV)[3] über einen breiten Bereich streute, für die CT zwischen 1,5 % und 30,7 %. Für die RT-PCR liegt er unter Annahme einer Spezifität von 99 % zwischen 43,7 % und 96,4 %. Der negative Vorhersagewert (NPV) betrug sowohl für die CT als auch die RT-PCR mehr als 95 % (Kim et al. 2020). Übereinstimmende Befunde finden sich bei Xu et al. (Xu et al. 2020). Die Metaanalyse von Kim et al. (Kim et al. 2020) ergab für die eingeschlossenen deutschen Studien an

[3] Eine nähere Erläuterung der Begriffe Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV), die die Güte eines diagnostischen Tests charakterisieren, findet sich im Anhang 1 zu dieser Stellungnahme.

selektierten Populationen (Stand 29. März 2020) eine mittlere Prävalenz von 5,7 %. Hieraus ergaben sich geschätzt für die CT ein PPV von 8,3 % und ein NPV von 99 %, und für die RT-PCR ein PPV von 84,3 % und ein NPV von 99,3 %.

Dabei handelt es sich durchweg um retrospektive Analysen, deren Interpretation insofern schwierig ist, da nicht erkennbar ist, bei welchen Erkrankten und mit welchem Zweck die CT erfolgte: Erkrankungsnachweis bei unklarer Symptomatik im Frühstadium oder wegen Verdachts auf manifeste COVID-19-Pneumonie bei schwerer Symptomatik mit oder ohne vorliegendem SARS-CoV-2-Nachweis. Ebenso wenig sind die Prävalenz von COVID-19 im untersuchten Kollektiv und die jeweilige Prä-Test-Wahrscheinlichkeit bekannt. Insbesondere die Prävalenz hat erheblichen Einfluss auf den positiven Vorhersagewert der Untersuchung.

Die Spezifität der CT ist gering, sodass COVID-19-bedingte pulmonale Infiltrate nicht ausreichend von interstitiellen Pneumonien anderer Ursache unterschieden werden können. Gerade in einer Grippesaison stellt dies ein erhebliches Problem dar. Außerdem berichten spätere Studien über unauffällige CT-Befunde bei ca. 50 % der Erkrankten, insbesondere in den frühen Krankheitsphasen, so dass die in vielen Studien berichtete hohe Sensitivität der CT nicht unwidersprochen ist. Worin die Ursache für die Diskrepanzen besteht, ist unklar. Möglicherweise waren die Indikation zur Durchführung der CT, die Definition eines Krankheitsverdachts oder des Schweregrads der Symptomatik nicht einheitlich.

Eine Readerstudie (medizinisch-diagnostische Studie mit einer begrenzten, festen Anzahl von Befundern) mit drei Radiologen oder Radiologinnen ergab zwar, dass diese mit einer Treffsicherheit zwischen 60 % und 83 % zwischen einer COVID-19- und einer Nicht-COVID-19-Pneumonie unterscheiden konnten (Bai et al. 2020a), aber ob sich die artifiziellen Bedingungen einer Readerstudie auf die Praxis übertragen lassen, bleibt unklar. Dieselbe Forschergruppe berichtet auch, dass eine ergänzende Unterstützung der Diagnose mittels eines „Deep Learning"-Algorithmus zusätzlich zur Befundung durch Radiologen oder Radiologinnen die Treffsicherheit verbessern konnte (Bai et al. 2020b). Somit können auch Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) zu einer Unterstützung und Verbesserung der Diagnostik beitragen, aber die Auswirkungen ihres Einsatzes auf das Problem der eingeschränkten Spezifität der Lungen-CT sind gering.

3.2.4 Abwägung der Indikationen zur CT der Lunge

Bei Patienten und Patientinnen mit dringendem Verdacht auf eine COVID-19-Pneumonie unterliegt wie bei anderen Pneumonien die Durchführung einer CT der rechtfertigenden Indikation durch einen Arzt oder eine Ärztin mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz. Voraussetzung ist, dass das Ergebnis der CT klinische Entscheidungen beeinflusst und damit der Nutzen das Risiko überwiegt. Ein Einsatz der CT bei medizinisch asymptomatischen Personen, auch wenn sie einen Kontakt mit einem Infizierten hatten, ist nach deutschem Strahlenschutzrecht nicht zulässig und wird von der SSK auch als nicht gerechtfertigt angesehen: weder zur Abklärung des Verdachts auf COVID-19, noch in Ergänzung zur oder anstelle der RT-PCR.

Die WHO publizierte am 11. Juni 2020 Empfehlungen zur Thoraxbildgebung bei COVID-19 (WHO 2020a), die vor dem Hintergrund der epidemiologischen Lage im ersten Halbjahr 2020 erarbeitet wurden. Zu diesem Zeitpunkt war das Wissen über die Übertragungswege und Dynamik der Pandemie noch begrenzt. Zudem stellte gerade während ihrer Anfangsphase die Knappheit von sowohl persönlicher Schutzausrüstung als auch Testkapazitäten ein ernstes Problem

dar, das international verschieden ausgeprägt war. Seither ist vieles hinsichtlich der Übertragung klarer geworden (z. B. Überdispersion[4], Superspreading-Ereignisse, Übertragung über Aerosole), und die Versorgung mit Atemschutz sowie die verfügbaren Testkapazitäten haben sich zumindest in Deutschland großenteils stabilisiert. In Tabelle 1 wird abgewogen, inwieweit die wichtigsten Empfehlungen der WHO nach aktuellem Kenntnisstand und unter den in Deutschland herrschenden Bedingungen anwendbar sind.

[4] Überdispersion: Überdispersion beschreibt das Phänomen einer hohen Individuen-spezifischen Variation in der Verteilung der Anzahl der Sekundärübertragungen, die zu „Superverbreitungsereignissen“ (Superspreading) führen kann.

Tab. 1: Gegenüberstellung der Empfehlungen der WHO (WHO 2020a) und der Stellungnahme der SSK zur CT-Diagnostik bei einer COVID-19-Erkrankung

	WHO			SSK
	Personenkreis	Zweck der bildgebenden Diagnostik	Empfehlung der WHO	Stellungnahme der SSK für Deutschland
R1	Kontaktpersonen von COVID-19-Erkrankten ohne Symptome	Nachweis der SARS-CoV-2-Infektion	Nicht empfohlen	Aus fachlicher Sicht der SSK nicht empfohlen und wegen fehlender rechtfertigender Indikation nicht zulässig
R2.1	Symptomatisch Erkrankte mit Verdacht auf COVID-19	Nachweis von COVID-19	Nicht empfohlen, wenn Ergebnis der RT-PCR in vertretbarer Zeit verfügbar ist	Aus fachlicher Sicht der SSK nicht empfohlen und wegen fehlender rechtfertigender Indikation nicht zulässig
R2.2	Symptomatisch Erkrankte mit Verdacht auf COVID-19	Nachweis von COVID-19	Empfohlen, wenn (1) RT-PCR nicht verfügbar ist, (2) ihr Ergebnis erst nach unvertretbar langer Zeit verfügbar ist, oder (3) die RT-PCR Ergebnisse initial negativ waren, aber ein starker klinischer Verdacht fortbesteht	Nur nach individueller rechtfertigender Indikation
R3	Ambulante Patienten/Patientinnen mit vermuteter oder gesicherter COVID-19 und leichten Symptomen	Entscheidung über stationäre Aufnahme	Empfohlen zusätzlich zur klinischen und laborchemischen Diagnostik	Nur nach individueller rechtfertigender Indikation
R4	Ambulante Patienten/Patientinnen mit vermuteter oder gesicherter COVID-19 und mäßigen bis schweren Symptomen	Entscheidung über stationäre Aufnahme auf entweder Normal- oder Intensivstation	Empfohlen zusätzlich zur klinischen und laborchemischen Diagnostik	Nur nach individueller rechtfertigender Indikation
R5	Stationäre Patienten/Patientinnen mit vermuteter oder gesicherter COVID-19 und mäßigen bis schweren Symptomen	Unterstützung von Entscheidungen zum therapeutischen Vorgehen	Empfohlen zusätzlich zur klinischen und laborchemischen Diagnostik	Nur nach individueller rechtfertigender Indikation
R6	Stationäre Patienten/Patientinnen mit COVID-19, deren Symptome in Rückbildung sind	Entscheidung über die Entlassung	Nicht empfohlen	Nur nach individueller rechtfertigender Indikation

Die WHO stellt ihren Empfehlungen zusätzliche Erläuterungen an die Seite, in denen v. a. der Personenkreis präzisiert wird, der von der bildgebenden Diagnostik profitieren könnte. Nach Auffassung der SSK können die WHO-Empfehlungen zwar als Hinweise dahingehend verstanden werden, bei welchen Patienten und Patientinnen unter welchen Fragestellungen eine bildgebende Diagnostik grundsätzlich sinnvoll sein kann. Sie sind jedoch nur als „Vorschläge" zu verstehen. In jedem Fall bedarf es der individuellen, rechtfertigenden Indikation durch den fachkundigen Arzt oder die fachkundige Ärztin, einer Abwägung des Nutzens und des Risikos sowie einer Prüfung, ob die erwartete Information aus der Untersuchung für eine anstehende Entscheidung notwendig ist, und ob diese Information auch ohne Anwendung ionisierender Strahlung gewonnen werden kann.

Ein Nachweis COVID-19-typischer pulmonaler Veränderungen bei einer Symptomatik allein der oberen Atemwege bedingt nach den derzeit geltenden Empfehlungen keine anderen Maßnahmen als die, die ohne CT-Befund empfohlen würden: häusliche Isolation und symptomatische Behandlung und Wiederholung der RT-PCR, falls der erste Test negativ war. Mit der Verfügbarkeit von Antigen-Schnelltests dürften solche Entscheidungen für oder wider therapeutische oder seuchenhygienische Maßnahmen noch einfacher werden. Auch sind derzeit keine Interventionen bekannt, durch die sich im weiteren Verlauf durch einen CT-Befund eine klinisch manifeste COVID-19-Pneumonie und schlimmstenfalls ein schwerer Krankheitsverlauf abwenden oder abmildern ließen.

Die Fleishner-Society[5] gibt Empfehlungen zum Einsatz der CT für drei Szenarien, unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von RT-PCR-Tests, von Antigen-Schnelltests sowie der Prä-Test-Wahrscheinlichkeit einer Infektion. Diese Wahrscheinlichkeit ist bei sporadischem Kontakt zu einer infizierten Person als niedrig einzustufen, bei einer Exposition in einer Clustersituation als intermediär und bei einer erkrankten Person im Haushalt als hoch. Neben der WHO sieht auch die Fleishner-Society unabhängig von Risikofaktoren und Testergebnissen eine klare Indikation zur CT bei mäßiger oder schwerer Symptomatik sowie einer signifikanten Verschlechterung anfangs leichter Symptome zur Erhebung eines Ausgangsbefunds für den weiteren Verlauf und zum Nachweis möglicher anderer Ursachen. Zu Indikationen bei leichter Symptomatik, z. B. beim Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren oder einer hohen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, gibt sie keine definitive Empfehlung; Entscheidungen sind nur im Einzelfall möglich.

Auch bei Erkrankten mit persistierenden Symptomen nach überstandener Erkrankung, insbesondere nach vorübergehender Intensiv- oder Beatmungspflicht, kann eine CT indiziert sein, um Komplikationen nachzuweisen, die medizinische Maßnahmen erfordern.

Übereinstimmend raten sowohl einzelne Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen als auch Fachgesellschaften (American College of Radiology, ACR; The Royal College of Radiologists, RCR; deutsche Röntgengesellschaft, DRG) und nationale und internationale Institutionen (WHO; Centers for Disease Control and Prevention, CDC) vom Einsatz der CT bei bloßem Krankheitsverdacht ab (WHO 2020a, Cleverley et al. 2020, Li et al. 2020a, CDC 2020, RCR 2020, ACR 2020, Revel et al. 2020, Vogel-Claussen et al. 2020). Für Kinder geben die entsprechenden Fachgesellschaften (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie, GPR; European Society of Pediatric Radiology, ESPR) eigenständige Empfehlungen ab (Raissaki et al. 2020). Der Einsatz röntgendiagnostischer Verfahren bei symptomatisch Erkrankten hingegen ist davon unberührt, sofern sie als „Baseline" vor einer befürchteten klinischen Verschlechterung oder als Grundlage für eine klinische Entscheidung benötigt werden, einschließlich der über eine

[5] Die Fleishner Society ist eine internationale, multidisziplinäre Fachgesellschaft, die die Erforschung und Verbesserung der Thoraxradiologie zum Ziel hat. Ihre Empfehlungen sind international hoch angesehen und finden bei diversen Leitlinien zur Thoraxbildgebung Berücksichtigung.

stationäre Aufnahme oder eine ambulante Weiterbehandlung. Bei schwer Erkrankten gehören Röntgenaufnahmen und CT-Scans der Lunge zur diagnostischen Routine und werden angeordnet, um auf ein klinisches Problem angemessen reagieren zu können. Von regelmäßigen Röntgenthorax- oder CT-Kontrollen ohne konkreten Anlass wird indes auch beim Intensiv- oder Beatmungspatienten übereinstimmend abgeraten (Vogel-Claussen et al. 2020).

3.2.5 Technische Empfehlungen zur Optimierung der CT-Diagnostik bei COVID-19

Die CT sollte möglichst in ‚Low-Dose'-Technik durchgeführt werden. Unter ‚Low-Dose' Computertomografie (LDCT) wird hierbei eine diagnostische computertomografische Röntgenuntersuchung des Thorax verstanden, deren Einstellparameter gemäß Larke et al. (Larke et al. 2011) zu einer durchschnittlichen Organdosis der Lunge von maximal 4,5 mSv und einer durchschnittlichen effektiven Dosis von maximal 1,4 mSv führen. Weiterhin müssen hier geschlechtsspezifische Werte berücksichtigt werden. Im Zuge laufender und künftiger Weiterentwicklungen der CT-Technik können sich diese Anhaltszahlen durchaus noch ändern. Da die intrinsischen Kontraste der Lunge hoch sind, ist eine LDCT bei normalgewichtigen Personen möglich, ohne dass diagnostisch wichtige Information verloren geht. Anzustreben ist bei schlanken und normal gebauten Personen ein Volumen-CT-Dosisindikator (CTDIvol) von deutlich unter 3 mGy. Kang et al. konnten zeigen, dass mit modernen Geräten und einem für niedrige Dosis optimierten Protokoll entsprechende Aufnahmen mit einem CTDIvol von nur 0,4 mGy möglich sind, gegenüber einem CTDIvol von ca. 3,4 mGy mit demselben Gerät bei Verwendung des Standardprotokolls (Kang et al. 2020). Bei adipösen oder sehr muskulösen Personen können höhere oder Standarddosen unvermeidlich sein (Kalra et al. 2020). Um eine Hochregelung der Dosis zu vermeiden, sollte versucht werden, bei den zu untersuchenden Personen die Arme so weit wie möglich über den Kopf zu lagern, damit die Schultergelenke kranial der Lungenspitzen gelegen sind und nicht vom Scan erfasst werden. Der Scan ist bei voller Einatmung streng auf den Bereich zwischen Lungenspitzen und Recessus costodiaphragmaticus zu begrenzen und nicht auf die Oberbauchorgane auszudehnen, wie beim Routine-CT des Thorax üblich. Zusätzliche Aufnahmen in Exspiration sind nicht indiziert. Neben dem Topogramm ist nur eine einzelne, native Spirale erforderlich. Die Möglichkeiten, die der Spiralscanner zur Dosissenkung bietet (Pitch, Aufnahmespannung, Röhrenstrom), sollten sinnvoll genutzt werden. Empfohlen wird eine Schichtdicke von 1 mm mit überlappender Rekonstruktion. Bei Erkrankten mit Atemnot, die nicht über längere Zeit die Luft anhalten können, sind bei älteren Geräten ggf. eine größere Schichtdicke und/oder ein größerer Pitch erforderlich, um die Scanzeit zu begrenzen.

Bei Verdacht auf Thromboembolie der Lungengefäße ist ein Kontrastmittel-verstärktes, einphasiges Lungenembolie-Protokoll zu verwenden, wie es in den meisten radiologischen Einrichtungen etabliert ist. Eine zusätzliche Nativserie oder Aufnahme in Dual-Energy-Technik mit zwei Röntgenröhren ist nicht erforderlich. Da bei dieser Indikation die Dichteauflösung im Vordergrund steht, sind eine höhere Schichtdicke (typischerweise 3 mm) und eine Rekonstruktion mit einem Weichteilalgorithmus zusätzlich zum kantenbetonten Algorithmus erforderlich, der für das Lungenparenchym angewendet wird. Bei Mehrzeilengeräten können aus dem Rohdatensatz eines Scans sowohl 1 mm- als auch 3 mm-Schichten rekonstruiert werden. Falls diese Möglichkeit nicht besteht, sollte die Beurteilung des Lungenparenchyms anhand der 3 mm-Schichten erfolgen und kein zusätzlicher 1 mm-Scan angefertigt werden.

3.2.6 Nutzen-Risiko-Abwägung zur CT der Lunge bei COVID-19

Die Risiken der CT sind für die einzelne Person vergleichsweise gering. Mit dem Ausbreitungsgrad der COVID-19-Pandemie ist jedoch die resultierende Kollektivdosis relevant für den Strahlenschutz.

Ferner entstehen nicht strahlenbedingte Risiken für das medizinische Personal und andere Personen in derselben Institution. Das Infektionsrisiko für das Personal ist offensichtlich und hängt von der Schutzausrüstung ab und davon, wie nah die Betreffenden am Patienten oder der Patientin arbeiten müssen. Das technische Personal, das z. B. die Patienten und Patientinnen lagert, kann einem Körperkontakt nicht ausweichen. Andere Patienten und Patientinnen sind aufgrund ihrer eigenen Erkrankung häufig Risikopersonen, für die eine Infektion besonders gefährlich ist. Indirekte Risiken entstehen, indem die Betriebsabläufe in der CT durch die Untersuchung (möglicherweise) infizierter Personen empfindlich gestört werden. So ist zwischen einzelnen Untersuchungen (möglicherweise) infizierter Personen eine gründliche Desinfektion und Lüftung erforderlich, was zwangsläufig den Abstand zwischen zwei Untersuchungen erhöht und zu Engpässen bei der Kapazität für CT-Untersuchungen aus anderer Indikation führen kann.

CT-Untersuchungen medizinisch asymptomatischer Personen, auch wenn sie Kontakt mit einer infizierten Person hatten, sind aus fachlicher Sicht derzeit nicht gerechtfertigt und nach deutschem Strahlenschutzrecht unzulässig. Auch bei einer CT-Untersuchung allein wegen eines COVID-19-Verdachts steht den genannten Risiken kein nennenswerter Individual- oder Kollektivnutzen gegenüber, solange die Konsequenzen eines positiven CT-Befundes nicht über die ohnehin empfohlenen bzw. vom Gesundheitsamt angeordneten Maßnahmen hinausgehen. In Einzelfällen kann dies zutreffen (Rubin et al. 2020), woraus sich ggf. eine individuelle rechtfertigende Indikation ergibt.

An dieser Stelle sei auch kritisch auf die Möglichkeiten des Einsatzes von KI hingewiesen. In der diagnostischen Anwendung ionisierender Strahlung müssen prinzipiell zwei verschiedene KI-Anwendungen unterschieden werden. Zum einen ist es möglich, mit Hilfe von KI nichtlineare Rekonstruktionsverfahren zu optimieren und zu beschleunigen und damit diagnostisch aussagekräftige CT-Bilder mit niedrigeren Strahlendosen zu erhalten, als für die derzeit verwendeten Rekonstruktionsverfahren erforderlich ist. Dies setzt jedoch voraus, dass die Algorithmen anhand von typischen pathologischen Befunden in einer großen Zahl von Bilddatensätzen trainiert worden sind. Unbekannte Strukturen würden sonst z. B. als Rauschen interpretiert und unterdrückt, oder auch übertrieben oder gänzlich falsch dargestellt. Entsprechende Ansätze für spezialisierte Rekonstruktionsalgorithmen für die CT bei mit COVID-19 Erkrankten finden sich in der Literatur derzeit nicht. Unabhängig davon ist dieser Einsatz von KI insofern problematisch, als es nicht möglich ist, sich von der „Echtheit“ der damit erzeugten Bilder zu überzeugen, da aufgrund der vergleichsweise niedrigen Strahlendosis und des damit sehr hohen Rauschanteils mit konventionellen Rekonstruktionsverfahren keine aussagekräftigen Referenzbilder berechnet werden können. Der zweite Anwendungsbereich von KI ist die Diagnoseunterstützung durch automatisierte Auswertung der bildgebenden Untersuchungen. Bereits in Abschnitt 3.2.3 wurde ein entsprechender Ansatz aus der Literatur angeführt. Allerdings sind diesbezüglich die Fallzahlen noch zu klein, um einen derartigen Ansatz zuverlässig bewerten zu können. Grundsätzlich aber kann eine automatisierte Zweitbefundung mit Hilfe von Methoden der KI durchaus eine sinnvolle Unterstützung darstellen, insbesondere wenn eine große Zahl von Untersuchungen zu bewältigen ist und wenn durch den Einsatz von KI eine geringere Anzahl erfahrener Radiologen und Radiologinnen mit der Befundung betraut werden müssen. Dennoch ist eine kritische Bewertung von automatisch erzeugten Diagnosen durch erfahrene Radiologen und Radiologinnen unerlässlich. Eine ausschließlich automatisierte Befundung wird derzeit nicht empfohlen, zumal die Anzahl für das Training der Algorithmen zur Verfügung stehender Bilddatensätze niedrig und das Wissen über mögliche Besonderheiten der Merkmale der Atemwegserkrankungen bei COVID-19-Erkrankten noch begrenzt ist. Sinnvoll wäre der Einsatz von KI z. B. im Rahmen der Stratifizierung von COVID-19-Erkrankten zur Vorhersage der Schwere des Krankheitsverlaufs oder potenziell sinnvoller Behandlungsmethoden. Auch eine Kopplung zum Beispiel mit

Methoden der röntgenbasierten Dunkelfeldbildgebung (Willer et al. 2018) wäre denkbar. Entsprechende Studien mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten und Patientinnen und angemessener Nachbeobachtung aufzusetzen oder gar abzuschließen, ist unter den gegenwärtigen Bedingungen der Pandemie allerdings unrealistisch.

3.3 Anwendung strahlentherapeutischer Verfahren bei COVID-19-Infektionen

3.3.1 Derzeitige Therapieansätze

Die aktuelle Pandemie wird nach übereinstimmender Experten-Meinung abklingen, wenn ein ausreichend großer Anteil der Population immun oder immunisiert ist. Hierzu haben international breit angelegte Impf-Kampagnen begonnen. Die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit schweren Verläufen einer COVID-19-Infektion hat im Lauf der Pandemie eine beträchtliche Entwicklung erfahren und richtet sich nach den wachsenden Erkenntnissen über Verlauf und mögliche Komplikationen der Erkrankung. Die zunehmende klinische Erfahrung der Behandlungsteams auf den Intensiv- und Normalstationen trägt heute z. B. zur frühen Erkennung schwerer Verläufe und der sogenannten „stillen Hypoxie“ bei. Dies wird durch mittlerweile entsprechend etablierte Risikoscores unterstützt (Hüfner et al. 2020). Zum Zeitpunkt der Verfassung dieses Textes liegt in Deutschland eine S2-Leitlinie der einschlägigen nationalen Fachgesellschaften vor (AWMF 2020), die die aktuellen Behandlungspfade abbildet. High-Flow-Sauerstofftherapie und möglichst nicht-invasive Beatmung, konsequente frühe Bauchlagerung bei beatmeten Personen, Thromboembolie-Prophylaxe, antivirale Medikation mit Remdesivir in der Frühphase sowie Dexamethason bei schwerer oder kritischer Erkrankung sind demnach die aktuellen Eckpfeiler der Behandlung. Neben der COVID-19-Pneumonie adressieren diese Behandlungsansätze ganz zentral auch die extrapulmonalen Manifestationen und Komplikationen der Erkrankung, die wesentlich zur COVID-19-Letalität beitragen.

3.3.2 Mögliche Rationale für den Einsatz einer Strahlentherapie bei der COVID-19-Pneumonie

Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen (z. B. Mastitis, Furunkel) wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine Strahlentherapie auch zur Behandlung von bakteriell und viral induzierten Pneumonien eingesetzt (Calabrese und Dhawan 2013). Durch die verbesserte medikamentöse Behandlung, insbesondere die Entwicklung wirksamer Antibiotika Ende der 1930er Jahre sowie der antiphlogistischen Therapie, verlor diese Art der Behandlung danach ihren Stellenwert, so dass seit Ende der 1940er Jahre bis in die jüngste Vergangenheit keine klinischen Daten mehr publiziert wurden. Eine Bestrahlung der Lunge mit einer niedrigen Dosis (engl. ‚Low Dose Radiation Therapy‘, LDRT) zur Behandlung von Pneumonien wurde allerdings bereits in 2013 von US-amerikanischen Forschern in ihrer Übersichtsarbeit wieder aufgegriffen (Calabrese und Dhawan, 2013). Seit Beginn der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie ist diese Therapie-Option wieder Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Bei der hier angesprochenen LDRT im Zusammenhang mit einer Behandlung von COVID-19-Erkrankten handelt es sich meist um eine einmalige Bestrahlung der ganzen Lunge mit vergleichsweise geringen therapeutischen Dosen von 0,3 Gy bis 1,5 Gy, die zwar deutlich unterhalb der in der Radioonkologie üblichen therapeutischen Dosen sowie der klinischen Toleranzdosen der Thorax-Organe liegen, aber auch deutlich über den üblichen Dosen diagnostischer Strahlenanwendungen.

Die wesentlichen akuten pathophysiologischen Veränderungen, die sich im Verlauf einer schweren SARS-CoV-2 Erkrankung entwickeln können, bestehen in:

- dem Verlust der strukturellen Integrität/Funktionalität der Blutgefäße und der Aktivierung von Blutgerinnungskaskaden (Teuwen et al. 2020),
- einer fehlregulierten Immunantwort (Merad und Martin 2020, Tay et al. 2020, Agrati et al. 2020, Huang et al. 2020), die sich im Verlauf der Erkrankung ändern kann. Die anfängliche Inhibition der Interferon-Freisetzung wirkt immunsuppressiv, liegt an einer Fehlentwicklung myeloider Zellen und setzt sich in der überschießenden Aktivierung von phagozytierenden, cytotoxischen und entzündungsfördernden Immunzellen fort,
- dem Auftreten einer überschießenden Entzündung, dem sogenannten „Zytokinsturm“ (Teuwen et al. 2020).

Eine LDRT der Lunge könnte dabei durch folgende Mechanismen wirken:

- Inhibition der Expression und der Freisetzung inflammatorischer Zytokine (Abdollahi et al. 2020). Dies ist auch das Ziel anderer Therapien, die bei COVID-19 eingesetzt werden, oder deren Anwendung in Planung/Erprobung ist (Zhang et al. 2020, Schett et al. 2020). Eine Rationale ergibt sich hier aus der weiter unten beschriebenen entzündungshemmenden Wirkung von LDRT.
- Optimierung der Aktivität des Immunsystems, insbesondere im Hinblick auf das Verhältnis von aktivierten und nicht aktivierten Immunzellen, einer veränderten Polarisierung von Makrophagen und der möglichen Apoptose von infiltrierenden Immunzellen. Die Modulation von Signalwegen, die mit der Produktion des antiviralen Type1-Interferons zusammenhängen, bedarf gewiss noch der Klärung, gleichwohl ergibt sich eine Rationale für diese Hypothesen aus dem Umstand, dass bei vorliegender Entzündung in Menschen und im Tiermodell nach LDRT eine Modulation des Immunsystems beobachtet wurde (Rödel et al. 2012b).

3.3.2.1 Betrachtung der Evidenzlage

Low-Dose-Bestrahlung von Pneumonien: Klinische Daten

In ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 führen Calabrese und Dhawan (Calabrese und Dhawan 2013) eine ganze Reihe von klinischen Studien aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu verschiedenen Arten von Pneumonien auf. Diese Studien mit insgesamt 863 Patienten und Patientinnen zeigten einen hohen Anteil an „geheilten“ („cured“) Patienten und Patientinnen, weisen jedoch folgende Probleme auf:

- keine Kontrollgruppen (es wurde als unethisch betrachtet, einen Erkrankten nicht zu behandeln), stattdessen Vergleich mit Mortalitätsraten bei unbehandelten Patienten und Patientinnen in der Klinik oder Gemeinde,
- Dosisfindung basierend auf Bestrahlung von Karbunkeln (eitrige Entzündung der Haarfollikel, meist verursacht durch Staphylokokkus aureus),
- unterschiedliche technische Beschaffenheit der Bestrahlungsgeräte in den einzelnen Studien.

Entsprechend wird die Evidenz aus diesen Studien in der Fachwelt vorwiegend als nicht ausreichend betrachtet (Salomaa et al. 2020; Kirsch et al. 2020).

Die o. g. Rationale zur Behandlung der COVID-19-Pneumonie durch LDRT wurde aktuell erneut aus Nordamerika und dem durch die erste Pandemie-Welle stark betroffenen Iran publiziert (Ghadimi-Moghadam et al. 2020). Mit Verweis auf fehlende negative Effekte der lokal sehr hohen natürlichen Hintergrundstrahlung wurde dort auf diese Therapieoption aufmerksam gemacht. Auch aus Kanada wurde diese Idee unterstützt (Kirkby und Mackenzie 2020). Zahlreiche weitere Übersichtsartikel, Planungsstudien und Fallberichte (Del Castillo et al. 2020)

wurden in den letzten Monaten publiziert, und einige klinische Studien initiiert. Über eine erste prospektive einarmige nicht verblindete Fallserie aus Teheran berichteten kürzlich Ameri et al. (Ameri et al. 2020). Dabei wurden fünf Patienten und Patientinnen > 60 Jahre, die wegen ihrer COVID-19-Pneumonie sauerstoffpflichtig waren, im Bereich der Lunge mit 0,5 Gy bestrahlt. Gleichzeitig erfolgte gemäß aktueller Leitlinien eine Therapie mit Antikoagulantien und Dexamethason, antivirale Medikamente wurden nicht gegeben. In drei von fünf Fällen zeigte sich nach einigen Tagen eine Besserung, zwei Personen verstarben, von denen eine nach Behandlung ihre Einwilligung in die Studienteilnahme zurückgezogen hatte. Die Autoren schlossen, dass die Studie mit einer Response-Rate von 80 % ermutigende Ergebnisse gezeigt habe. Allerdings waren die Herausgeber des ‚International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics' in einem begleitenden Editorial (Kirsch 2020) deutlich zurückhaltender und schließen, dass es aktuell, insbesondere in Anbetracht der nun verfügbaren antiviralen und antiphlogistischen Therapie sowie der baldigen Verfügbarkeit eines Impfstoffs, unwahrscheinlich sei, dass eine Strahlentherapie mit dieser Indikation außerhalb klinischer Studien eingesetzt werde.

In der im Dezember 2020 publizierten prospektiven REDACTED-Studie (Hess et al. 2020) wurden zehn Sauerstoff-abhängige aber nicht intubierte Patienten und Patientinnen ohne medikamentöse antivirale Behandlung einer LDRT mit 1,5 Gy unterzogen. Die Behandlungsergebnisse wurden mit denen einer Kohorte gleicher Größe verglichen, die aus nicht-interventionellen Studienpopulationen verblindet selektiert und bezüglich Alter (LDRT: median 78, Kontrollen: median 75 Jahre) und Komorbiditäten vergleichbar war. In der Kontrollgruppe erhielten sechs Personen eine medikamentöse antivirale Behandlung. Die mediane Zeit bis zur klinischen Erholung war nach LDRT mit drei vs. 12 Tagen signifikant verkürzt ($p = 0{,}048$). Nach 28 Tagen waren in beiden Kohorten 90 % der Patienten und Patientinnen am Leben, es zeigte sich keine akute Toxizität. Die Autoren schließen, dass weitere Studien gerechtfertigt seien.

Eine Schwierigkeit für eine präventive Behandlung mit LDRT ergibt sich aus einem relativ kleinen Zeitfenster, in dem die Behandlung nicht kontraproduktiv, sondern sinnvoll erscheint. Dieses liegt aufgrund pathophysiologischer Erwägungen möglicherweise zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und pathologischen Befunden (z. B. Kurzatmigkeit, beginnender alveolaren Entzündung, sichtbaren Veränderungen im CT, klinisch zu etablierenden Biomarkern wie Lymphopenie, aktivierte Makrophagen/Monozyten, MDSC, cytotoxischen CD8+, IL-6 und IL-10 Freisetzung) und dem Eintreten des akuten Lungenversagens, mit allen damit verbundenen Komplikationen (unzureichender Sauerstoffversorgung der Lunge, schwerwiegender alveolaren Entzündung) (Tharmalingam et al. 2020).

Eine denkbare Möglichkeit wäre die Stratifizierung von an COVID-19 Erkrankten mittels KI anhand von computertomographischen Bilddaten. Eine ähnliche Stratifizierung oder auch eine frühzeitige Entscheidung bzgl. des Sinns für oder wider bestimmter therapeutischer Maßnahmen könnte auch mittels einer KI-basierten Auswertung der oben genannten Biomarker erfolgen (weiterführende Literatur siehe Dhall et al. 2020,Wertz et al. 2020, Goyal et al. 2019).

Aktuell wird die LDRT bei COVID-19-Pneumonien in verschiedenen Ländern (USA, Spanien, Iran, Italien, Finnland, Indien) in klinischen Phase-I-Studien erprobt (Salomaa et al. 2020; Prasanna et al. 2020). Diese Studien sind nicht-randomisiert und werden in der Regel in nur einem Zentrum durchgeführt. Die Projektplanung schließt z. T. den Übergang zu randomisierten Phase-II-Studien ein. Weltweit ist in diesem Rahmen die Bestrahlung von etwa 1 000 Patienten und Patientinnen geplant (Prasanna et al. 2020).

Prä-klinische Daten zur ‚Low dose' Bestrahlung experimenteller Pneumonien

Calabrese und Dhawan (Calabrese und Dhawan 2013) führen in ihrer Zusammenfassung zu den historischen präklinischen Arbeiten nur vier Studien auf, die in folgenden Modellen durchgeführt wurden:

- bakteriell induzierte Pneumonie in Meerschweinchen und Hunden (von zwei verschiedenen Forschergruppen durchgeführt),
- viral-, aber nicht Corona-induzierte Pneumonie in Katzen und Mäusen (von einer Forschergruppe durchgeführt).

Endpunkt war meist die Mortalitätsrate (Fried 1941; Baylin et al. 1946, Lieberman et al. 1941; Dubin et al. 1946).

In 2020 haben Little und Mitarbeiter die Daten von 13 Studien neu analysiert, davon fand in sechs Studien die Virus-Inokulation vor der Bestrahlung statt (Little et al. 2020). Diese Arbeit kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse widersprüchlich bzw. nicht signifikant sind und diskutieren, dass es unter Zugrundelegung der von ihnen untersuchten historischen Studien keine Evidenz für eine Senkung der Mortalität durch COVID-19 nach LDRT gibt.

Die Datenbasis zur Behandlung von Pneumonien mit LDRT ist insgesamt deutlich kleiner als die unten dargestellte zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen. Aber auch hier geht es analog um die Modulation entzündlicher Prozesse, wenn auch in völlig anderen Krankheitsbildern (Rödel et al. 2020). Dieses Szenario ist klar zu unterscheiden von der Einwirkung von Strahlung auf Krankheiten mit nicht-entzündlichem Hintergrund (Deloch et al. 2018b).

Die Suche nach geeigneten Tiermodellen für eine SARS-CoV-2-Infektion wurde in den vergangenen Monaten verstärkt, und es wurden z. B. Primaten, Hamster und transgene Mäuse, die den Rezeptor des humanen ACE2 (engl. ‚Angiotensin-Converting Enzyme 2', kurz ACE2) exprimieren, als Tiermodelle vorgeschlagen. Auch wurde die Rezeptor-Bindedomäne des humanen SARS-CoV-2-Virus gentechnisch so modifiziert, dass eine Infektion der Maus möglich ist (Leist et al. 2020). Eine Infektion der Maus mit dem Virus-Wildtyp ist nur eingeschränkt möglich, wodurch in der Maus die Pathogenese der Erkrankung beim Menschen nicht widergespiegelt wird. Allerdings sind bis jetzt für keines der genannten Tiermodelle Ergebnisse aus Studien zur Wirksamkeit einer LDRT verfügbar (Kirsch et al. 2020).

Klinische Analogie: Strahlenbehandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen

Seit vielen Jahrzehnten wird in Deutschland wie z. B. auch in vielen Ländern Osteuropas eine niedrig dosierte therapeutische Bestrahlung zur Behandlung von schmerzhaften degenerativen muskuloskeletalen Erkrankungen und chronischen Gelenkentzündungen wie Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis oder hyperproliferative Erkrankungen eingesetzt (Minten et al. 2016). Ende der 1990er Jahre wurden nach einer Umfrage in Deutschland jährlich schätzungsweise 9 000 Patienten und Patientinnen so behandelt (Leer et al. 1998).

Trotz dieser relativ breiten Anwendung wird die Wirksamkeit dieser Behandlung gerade in jüngster Zeit kontrovers diskutiert. Klinische, überwiegend retrospektive Studien zeigen sowohl nicht signifikante (Mahler et al. 2019; Minten et al. 2018; Minten et al. 2016), als auch signifikante anti-entzündliche Effekte (Donaubauer et al. 2020b; Juniku et al. 2019; Seegenschmiedt et al. 2015). Neuere verblindete randomisierte Studien (Minten et al. 2018) konnten keinen positiven Effekt der LDRT zeigen. Um eindeutige Ergebnisse zu erzielen, fehlt es derzeit an weiteren prospektiven randomisierten Studien, die eine hohe Zahl an Patienten und Patientinnen einschließen, eine Nachverfolgung über mehr als drei Monate vorsehen und sich auf ein eingegrenztes Krankheitsbild beschränken (Ott et al. 2019).

Präklinische Studien weisen auf eine anti-entzündliche Wirkung von LDRT hin (Frey et al. 2009, Deloch et al. 2018a) und haben, zusammen mit Daten aus In-vitro-Experimenten, Erkenntnisse zu den möglicherweise zugrundeliegenden Mechanismen geliefert (Rödel et al. 2012a). Bei diesen Mechanismen geht man von einer LDRT-induzierten, veränderten Freisetzung von Zytokinen und der Modulation des oxidativen Status und der antioxidativen Abwehr in Zellen (Large et al. 2014; Rödel et al. 2002) aus. Beides führt zu einer verminderten Adhäsion von Immunzellen an das Endothel der Gefäße; dies entspricht einer verminderten Entzündungsreaktion (Erbeldinger et al. 2017; Hildebrandt et al. 2002; Arenas et al. 2006) mit veränderter Zytokin-Freisetzung (Rödel et al. 2012a). Außerdem kommt es zu einer Erhöhung von immunsuppressiv und anti-inflammatorisch wirkenden T-Zellen (Treg) und zu einer Induktion eines anti-inflammatorisch wirksamen Phänotyps in Makrophagen (Wunderlich et al. 2015). Die Bestrahlung hat außerdem Einfluss auf das Proliferationsverhalten und die Aktivität von verschiedenen Zelltypen, die in die Pathogenese der behandelten Erkrankungen involviert sind (Donaubauer et al. 2020a; Deloch et al. 2019; Rödel et al. 2017).

3.3.3 Risiken einer LDRT der Lunge

Mögliche negative Auswirkungen einer LDRT der Lunge werden im Rahmen der aktuellen kontroversen wissenschaftlichen Diskussion (Prasanna et al. 2020) von verschiedenen Seiten beleuchtet.

Dazu zählen:

- ein Krebsrisiko für die bestrahlten Organe,
- Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gefäßschäden,
- Risiken für eine ungünstige Entwicklung der Viruserkrankung.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Arruda et al. werden sehr detailliert die Risiken für kardio-vaskuläre Schäden sowie stochastische Risiken für verschiedene thorakale Organe abgeschätzt, in Abhängigkeit von der verabreichten LDRT-Dosis, Alter und Geschlecht der Personen. Ein inakzeptables zusätzliches Risiko für kardiovaskulären Tod und Krebserkrankung wird in dieser Arbeit bei 2 % gesehen, als akzeptabel wird ein zusätzliches Risiko unter einem Wert von 1 % eingeschätzt. Bei LDRT-Verschreibungsdosen unter 0,5 Gy attestieren die Autoren und Autorinnen der Behandlung ein akzeptables kardiovaskuläres Risiko. Bei unter 0,7 Gy befinden sich alle betrachteten Krebsrisiken auf dem von den Autoren und Autorinnen akzeptierten Niveau. Bereits bei einer Verschreibungs-Dosis von 1 Gy werden von den Autoren und Autorinnen alle Risiken außer das Lungenkrebs-Risiko von über 60-jährigen Patienten und Patientinnen als inakzeptabel bewertet (Arruda et al. 2020).

Nicht zu vernachlässigen sind zudem Risiken für andere, nicht an COVID-19 erkrankte Personen. In einer im November 2020 erschienenen Analyse schätzen Lai et al. (Lai et al. 2020) anhand von Daten des britischen ‚National Health Service' (NHS), dass in den kommenden Monaten bis Jahren alleine durch die weitreichenden Folgen der Pandemiebekämpfung eine erhebliche Steigerung der Krebsmortalität zu erwarten ist. Während diese zunächst nur durch die Verschiebung von Diagnosen und Akutbehandlung angenommen wird, sind auch die Behandlungskapazitäten onkologischer Zentren vielerorts Pandemie-bedingt am Limit. Sollten, selbst in einem gut funktionierenden Gesundheitssystem, zudem noch viele COVID-19-Erkrankte um die Ressourcen der Strahlentherapie konkurrieren, käme es möglicherweise zu einem erheblichen prognose-relevanten Nachteil für die Krebs-Patienten und -Patientinnen, insbesondere in Anbetracht der notwendigen Infektionsschutzmaßnahmen für Personal und onkologische, aber COVID-19-negative Patienten und Patientinnen. Trotz aller ergriffener Infektionsschutzmaßnahmen bestünde ein unnötiges Infektionsrisiko für Patienten und Patientinnen und Personal.

3.3.4 Nutzen-Risiko Analyse

Der potenzielle Nutzen der LDRT der Lunge ist abzuwägen gegen die genannten Risiken sowie gegenüber dem Verlauf der Erkrankung ohne Bestrahlung der Lunge. Die Bestrahlung der Lunge zielt dabei ausschließlich auf die Behandlung der Pneumonie.

Für den in die Abwägung eingehenden Nutzen sind allerdings nicht nur die noch ausstehenden Ergebnisse größerer klinischer Studien zur LDRT bei COVID-19-Pneumonien relevant, sondern auch die Frage, welche weiteren Maßnahmen zur Eindämmung der Erkrankung ergriffen werden können (siehe Abschnitt 3.3.1.) bzw. auf der Basis derzeitiger Aktivitäten in Zukunft in Frage kommen. Zu nennen sind hier neben der optimierten medikamentösen Therapie vor allem die derzeit beginnenden Impfkampagnen. Die aktuellen Perspektiven hierbei komplett zu bewerten liegt allerdings weit außerhalb der Möglichkeiten dieser Stellungnahme.

Somit ist eine dezidierte Nutzen-Risiko-Analyse bezüglich einer LDRT der Lunge bei COVID-19-Pneumonie derzeit nicht möglich. In Anbetracht der bestehenden Strahlenrisiken ist aus Sicht der SSK eine derartige Strahlenanwendung daher nur im Rahmen klinischer Studien vertretbar.

4 Rechtliche Rahmenbedingungen

Gemäß § 83 Abs. 1 StrlSchG dürfen ionisierende Strahlung und radioaktive Stoffe am Menschen (im Folgenden kurz *Strahlenanwendung am Menschen* genannt) nur

(1) im Rahmen einer *medizinischen Exposition* oder

(2) zur Untersuchung einer Person in durch Gesetz vorgesehenen oder zugelassenen Fällen oder nach Vorschriften des allgemeinen Arbeitsschutzes oder nach Einwanderungsbestimmungen anderer Staaten (*nichtmedizinische Anwendung*) angewendet werden.

Der Begriff *medizinische Exposition* beinhaltet u. a. (vgl. § 2 Abs. 8 StrlSchG) eine Strahlenanwendung:

- an einem Patienten oder einer Patientin zu dessen bzw. deren medizinischer oder zahnmedizinischer Untersuchung oder Behandlung,
- an einer asymptomatischen Person zur Früherkennung einer bestimmten Erkrankung,
- an einer Person zum Zweck der medizinischen Forschung.

Untersuchungen mit Röntgenstrahlung nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG 2000) unterfallen nicht dem Begriff der medizinischen Exposition, sondern dem der nichtmedizinischen Anwendung (§ 83 Abs. 1 Nr. 2 StrlSchG).

Eine *Strahlenanwendung am Menschen* muss einen hinreichenden Nutzen erbringen. Bei der Bewertung, ob die Anwendung einen hinreichenden Nutzen erbringt, ist ihr Gesamtpotential an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft, gegen die von der Exposition möglicherweise verursachte Schädigung des Einzelnen abzuwägen (§ 83 Abs. 2 StrlSchG).

Grundsätzlich darf eine *Strahlenanwendung am Menschen* gemäß § 83 Abs. 3 StrlSchG erst durchgeführt werden, nachdem ein Arzt oder eine Ärztin bzw. ein Zahnarzt oder eine Zahnärztin mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz – auf Basis der oben beschriebenen Nutzen-Risiko-Abwägung – entschieden hat, dass und auf welche Weise die Anwendung durchzuführen ist (sog. *Stellung der rechtfertigenden Indikation*). Darüber hinaus hat der/die

die rechtfertigende Indikation stellende Arzt/Ärztin oder Zahnarzt/Zahnärztin gemäß § 119 Abs. 1 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV 2018) zu prüfen, ob es sich bei der vorgesehenen Strahlenanwendung am Menschen um ein anerkanntes Verfahren nach den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaften oder um einen *Heilversuch* handelt, dessen Durchführung durch den Arzt oder die Ärztin bzw. den Zahnarzt oder die Zahnärztin jedoch besonders zu begründen ist.

Die Pflicht zur *Stellung der rechtfertigenden Indikation* gemäß § 83 Abs. 3 StrlSchG gilt nicht für Untersuchungen mit Röntgenstrahlung nach dem Infektionsschutzgesetz und für Anwendungen am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung nach § 31 Abs. 1 oder § 32 Abs. 1. Eine Anwendung im Rahmen der medizinischen Forschung bedarf jedoch einer Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) bzw. ist dem BfS vorher schriftlich oder elektronisch anzuzeigen.

Das Strahlenschutzgesetz definiert den Begriff *Früherkennung* als Anwendung von Röntgenstrahlung oder radioaktiven Stoffen im Rahmen einer medizinischen Exposition zur Untersuchung von Personen, die keine Krankheitssymptome und keinen konkreten Krankheitsverdacht aufweisen (sog. *asymptomatische Personen*), um eine bestimmte Krankheit festzustellen (§ 5 Abs. 16 StrlSchG). Dabei wird unterschieden zwischen einer Früherkennung zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (z. B. Früherkennung von Brustkrebs) und einer Früherkennung zur Ermittlung übertragbarer Krankheiten in Landesteilen oder für Bevölkerungsgruppen mit überdurchschnittlicher Erkrankungshäufigkeit. Letztere Form der Früherkennung ist gemäß § 84 Abs. 4 StrlSchG nur zulässig, wenn die zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde im Einvernehmen mit der obersten Strahlenschutzbehörde des Landes eine Früherkennungsuntersuchung zur öffentlichen Gesundheitsvorsorge zugelassen hat.

Wie jede *Strahlenanwendung am Menschen* unterliegt auch eine Exposition zur Untersuchung oder Behandlung einer COVID-19-Erkrankung dem oben dargelegten rechtlichen Rahmen gemäß StrlSchG und StrlSchV.

5 Literatur

Abdollahi et al. 2020 — Abdollahi H, Shiri I, Bevelacqua JJ, Jafarzadeh A, Rahmim A, Zaidi H, Mortazavi SAR, Mortazavi SMJ. Low Dose Radiation Therapy and Convalescent Plasma: How a Hybrid Method May Maximize Benefits for COVID-19 Patients. J Biomed Phys Eng. 2020 Aug;10(4):387-94, doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2006-1125, Epub 2020/08/18

ACR 2020 — American College of Radiology (ACR). ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection

Agrati et al. 2020	Agrati C, Sacchi A, Bordoni V, Cimini E, Notari S, Grassi G, Casetti R, Tartaglia E, Lalle E, D'Abramo A, Castilletti C, Marchioni L, Shi Y, Mariano A, Song JW, Zhang JY, Wang FS, Zhang C, Fimia GM, Capobianchi MR, Piacentini M, Antinori A, Nicastri E, Maeurer M, Zumla A, Ippolito G. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). Cell Death Differ. 2020 Nov;27(11):3196-207, doi: 10.1038/s41418-020-0572-6, Epub 2020/06/10
Ai et al. 2020	Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Aug;296(2):E32-E40, doi: 10.1148/radiol.2020200642, Epub 2020/02/27
Ameri et al. 2020	Ameri A, Rahnama N, Bozorgmehr R, Mokhtari M, Farahbakhsh M, Nabavi M, Shoaei SD, Izadi H, Yousefi Kashi AS, Dehbaneh HS, Taghizadeh-Hesary F. Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Short Course Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Dec 1;108(5):1134-9, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.026, Epub 2020/07/25
Arenas et al. 2006	Arenas M, Gil F, Gironella M, Hernández V, Jorcano S, Biete A, Piqué JM, Panés J. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66(2):560-7, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.004, Epub 2006/09/13
Arruda et al. 2020	Arruda GV, Weber R, Bruno AC, Pavoni JF. The risk of induced cancer and ischemic heart disease following low dose lung irradiation for COVID-19: estimation based on a virtual case. Int J Radiat Biol. 2020 Nov 17:1-6, doi: 10.1080/09553002.2021.1846818, Epub 2020/11/10
AWMF 2020	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf
Bai et al. 2020a	Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Egglin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie FF, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. Radiology. 2020 Aug;296(2):E46-E54, doi: 10.1148/radiol.2020200823, Epub 2020/03/11

Bai et al. 2020b	Bai HX, Wang R, Xiong Z, Hsieh B, Chang K, Halsey K, Tran TML, Choi JW, Wang DC, Shi LB, Mei J, Jiang XL, Pan I, Zeng QH, Hu PF, Li YH, Fu FX, Huang RY, Sebro R, Yu QZ, Atalay MK, Liao WH. Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. Radiology. 2020 Sep;296(3):E156-E65, doi: 10.1148/radiol.2020201491, Epub 2020/04/28
Baylin et al. 1946	Baylin GJ, Dubin IN, Gobbel WG, Jr. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on feline virus pneumonia. Am J Roentgenol Radium Ther. 1946 Apr;55:473-7, Epub 1946/04/01
Calabrese und Dhawan 2013	Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? Yale J Biol Med. 2013 Dec 13;86(4):555-70, Epub 2013/12/19
CDC 2020	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html
Chafekar und Fielding 2018	Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses. 2018 Feb 24;10(2), doi: 10.3390/v10020093, Epub 2018/03/03
Cleverley et al. 2020	Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia. BMJ. 2020 Jul 16;370:m2426, doi: 10.1136/bmj.m2426, Epub 2020/07/18
Del Castillo et al. 2020	Del Castillo R, Martinez D, Sarria GJ, Pinillos L, Garcia B, Castillo L, Carhuactocto A, Giordano FA, Sarria GR. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review. Strahlenther Onkol. 2020 Dec;196(12):1086-93, doi: 10.1007/s00066-020-01675-z, Epub 2020/08/21
Deloch et al. 2018a	Deloch L, Derer A, Hueber AJ, Herrmann M, Schett GA, Wölfelschneider J, Hahn J, Rühle PF, Stillkrieg W, Fuchs J, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Low-Dose Radiotherapy Ameliorates Advanced Arthritis in hTNF-α tg Mice by Particularly Positively Impacting on Bone Metabolism. Front Immunol. 2018;9:1834, doi: 10.3389/fimmu.2018.01834, Epub 2018/10/04
Deloch et al. 2018b	Deloch L, Rückert M, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Low-Dose Radiotherapy Has No Harmful Effects on Key Cells of Healthy Non-Inflamed Joints. Int J Mol Sci. 2018 Oct 16;19(10), doi: 10.3390/ijms19103197, Epub 2018/10/20

Deloch et al. 2019	Deloch L, Fuchs J, Rückert M, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. J Immunol Res. 2019;2019:3161750, doi: 10.1155/2019/3161750, Epub 2019/09/06
Denkinger et al. 2020	Denkinger C, Brümmer L, Katzenschlager S. Rapid antigen tests for the diagnosis of a SARS-CoV-2 infection. https://diagnosticsglobalhealth.org, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021
Dhall et al. 2020	Dhall A, Patiyal S, Sharma N, Usmani SS, Raghava GPS. Computer-aided prediction and design of IL-6 inducing peptides: IL-6 plays a crucial role in COVID-19. Brief Bioinform. 2020 Oct 9, doi: 10.1093/bib/bbaa259, Epub 2020/10/10
Dodt und Schneider 2020	Dodt C, Schneider N. Notfallmedizinische und intensivmedizinische Aspekte von COVID-19-Infektionen. Radiologe. 2020 Oct;60(10):899-907, doi: 10.1007/s00117-020-00742-x, Epub 2020/08/26
Donaubauer et al. 2020a	Donaubauer AJ, Deloch L, Becker I, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells-Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. Int J Mol Sci. 2020 Sep 2;21(17), doi: 10.3390/ijms21176377, Epub 2020/09/06
Donaubauer et al. 2020b	Donaubauer AJ, Zhou JG, Ott OJ, Putz F, Fietkau R, Keilholz L, Gaipl US, Frey B, Weissmann T. Low Dose Radiation Therapy, Particularly with 0.5 Gy, Improves Pain in Degenerative Joint Disease of the Fingers: Results of a Retrospective Analysis. Int J Mol Sci. 2020 Aug 14;21(16), doi: 10.3390/ijms21165854, Epub 2020/08/23
Dubin et al. 1946	Dubin IN, Baylin GJ, Gobble WG, Jr. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza virus. Am J Roentgenol Radium Ther. 1946 Apr;55:478-81, Epub 1946/04/01
Erbeldinger et al. 2017	Erbeldinger N, Rapp F, Ktitareva S, Wendel P, Bothe AS, Dettmering T, Durante M, Friedrich T, Bertulat B, Meyer S, Cardoso MC, Hehlgans S, Rödel F, Fournier C. Measuring Leukocyte Adhesion to (Primary) Endothelial Cells after Photon and Charged Particle Exposure with a Dedicated Laminar Flow Chamber. Front Immunol. 2017;8:627, doi: 10.3389/fimmu.2017.00627, Epub 2017/06/18
Fan et al. 2019	Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. Viruses. 2019 Mar 2;11(3), doi: 10.3390/v11030210, Epub 2019/03/06

Fang et al. 2020	Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Aug;296(2):E115-E7, doi: 10.1148/radiol.2020200432, Epub 2020/02/20
Frey et al. 2009	Frey B, Gaipl US, Sarter K, Zaiss MM, Stillkrieg W, Rödel F, Schett G, Herrmann M, Fietkau R, Keilholz L. Whole body low dose irradiation improves the course of beginning polyarthritis in human TNF-transgenic mice. Autoimmunity. 2009 May;42(4):346-8, doi: 10.1080/08916930902831738, Epub 2009/10/09
Fried 1941	Fried C. The roentgen treatment of experimental pneumonia in the guinea-pig. Radiology. 1941 (37):197-202
Ghadimi-Moghadam et al. 2020	Ghadimi-Moghadam A, Haghani M, Bevelacqua JJ, Jafarzadeh A, Kaveh-Ahangar A, Mortazavi SMJ, Ghadimi-Moghadam A, Mortazavi SAR. COVID-19 Tragic Pandemic: Concerns over Unintentional "Directed Accelerated Evolution" of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) and Introducing a Modified Treatment Method for ARDS. J Biomed Phys Eng. 2020 Apr;10(2):241-6, doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2003-1085, Epub 2020/04/28
Goyal et al. 2019	Goyal M, Khanna D, Rana PS, Khaibullin T, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina SF, Baranwal M. Computational Intelligence Technique for Prediction of Multiple Sclerosis Based on Serum Cytokines. Front Neurol. 2019;10:781, doi: 10.3389/fneur.2019.00781, Epub 2019/08/06
Guan et al. 2020	Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-20, doi: 10.1056/NEJMoa2002032, Epub 2020/02/29
Heidinger et al. 2020	Heidinger BH, Kifjak D, Prayer F, Beer L, Milos RI, Röhrich S, Arndt H, Prosch H. Radiologische Manifestationen von Lungenerkrankungen bei COVID-19. Radiologe. 2020 Oct;60(10):908-15, doi: 10.1007/s00117-020-00749-4, Epub 2020/09/09
Hemmer et al. 2020	Hemmer CJ, Geerdes-Fenge HF, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologische und klinische Fakten. Radiologe. 2020 Oct;60(10):893-8, doi: 10.1007/s00117-020-00741-y, Epub 2020/09/01

Hess et al. 2020	Hess CB, Nasti TH, Dhere V, Kleber T, Switchenko JM, Buchwald ZS, Stokes W, Weinberg BD, Rouphael N, Steinberg JP, Godette KD, Murphy D, Ahmed R, Curran WJ, Jr., Khan MK. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with COVID-19-Related Pneumonia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Dec 16, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.011, Epub 2020/12/20
Hildebrandt et al. 2002	Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. Int J Radiat Biol. 2002 Apr;78(4):315-25, doi: 10.1080/09553000110106027, Epub 2002/05/22
Huang et al. 2020	Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5, Epub 2020/01/28
Hüfner et al. 2020	Hüfner A, Kiefl D, Baacke M, Zöllner R, Loza Mencía E, Schellein O, Avan N, Pemmerl S. Risikostratifizierung durch Implementierung und Evaluation eines COVID-19-Scores : Eine retrospektive Diagnostikstudie. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2020 Nov 6:1-7, doi: 10.1007/s00063-020-00754-4, Epub 2020/11/07
IfSG 2000	Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4a des Gesetzes vom 21. Dezember 2020 (BGBl. I S. 3136) geändert worden ist
Juniku et al. 2019	Juniku N, Micke O, Seegenschmiedt MH, Muecke R. Radiotherapy for painful benign skeletal disorders: Results of a retrospective clinical quality assessment. Strahlenther Onkol. 2019 Dec;195(12):1068-73, doi: 10.1007/s00066-019-01514-w, Epub 2019/08/29
Kalra et al. 2020	Kalra MK, Homayounieh F, Arru C, Holmberg O, Vassileva J. Chest CT practice and protocols for COVID-19 from radiation dose management perspective. Eur Radiol. 2020 Dec;30(12):6554-60, doi: 10.1007/s00330-020-07034-x, Epub 2020/07/06
Kang et al. 2020	Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. Eur Radiol. 2020 Aug;30(8):4356-7, doi: 10.1007/s00330-020-06809-6, Epub 2020/03/21

Kim et al. 2020	Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. Radiology. 2020 Sep;296(3):E145-E55, doi: 10.1148/radiol.2020201343, Epub 2020/04/18
Kirkby und Mackenzie 2020	Kirkby C, Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? Radiother Oncol. 2020 Jun;147:221, doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.004, Epub 2020/04/29
Kirsch 2020	Kirsch DG. Radiation Therapy as a Treatment for COVID-19? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Dec 1;108(5):1140-2, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.025, Epub 2020/07/28
Kirsch et al. 2020	Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. Radiother Oncol. 2020 Jun;147:217-20, doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.060, Epub 2020/05/16
Kniep et al. 2020	Kniep I, Lutter M, Ron A, Edler C, Püschel K, Ittrich H, Heller M, Heinemann A. Postmortale Bildgebung der Lunge bei COVID-19-Todesfällen. Radiologe. 2020 Oct;60(10):927-33, doi: 10.1007/s00117-020-00733-y, Epub 2020/08/19
Lai et al. 2020	Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Hall G, Denaxas S, Chang WH, Katsoulis M, Williams B, Pillay D, Noursadeghi M, Linch D, Hughes D, Forster MD, Turnbull C, Fitzpatrick NK, Boyd K, Foster GR, Enver T, Nafilyan V, Humberstone B, Neal RD, Cooper M, Jones M, Pritchard-Jones K, Sullivan R, Davie C, Lawler M, Hemingway H. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. BMJ Open. 2020 Nov 17;10(11):e043828, doi: 10.1136/bmjopen-2020-043828, Epub 2020/11/19
Large et al. 2014	Large M, Reichert S, Hehlgans S, Fournier C, Rödel C, Rödel F. A non-linear detection of phospho-histone H2AX in EA.hy926 endothelial cells following low-dose X-irradiation is modulated by reactive oxygen species. Radiat Oncol. 2014 Mar 22;9:80, doi: 10.1186/1748-717x-9-80, Epub 2014/03/25
Leer et al. 1998	Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. Radiother Oncol. 1998 Sep;48(3):249-57, doi: 10.1016/s0167-8140(98)00051-6, Epub 1999/01/30

Leist et al. 2020	Leist SR, Dinnon KH, 3rd, Schäfer A, Tse LV, Okuda K, Hou YJ, West A, Edwards CE, Sanders W, Fritch EJ, Gully KL, Scobey T, Brown AJ, Sheahan TP, Moorman NJ, Boucher RC, Gralinski LE, Montgomery SA, Baric RS. A Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Induces Acute Lung Injury and Mortality in Standard Laboratory Mice. Cell. 2020 Nov 12;183(4):1070-85.e12, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.050, Epub 2020/10/09
Li et al. 2020a	Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang M, Liao Y, Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). Eur Radiol. 2020 Aug;30(8):4407-16, doi: 10.1007/s00330-020-06817-6, Epub 2020/03/28
Li et al. 2020b	Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020 Jun;55(6):327-31, doi: 10.1097/rli.0000000000000672, Epub 2020/03/03
Lieberman et al. 1941	Lieberman L, Hodes P, Leopold S. Roentgen therapy of experimental lobar pneumonia in dogs. American Journal of the Medical Sciences. 1941;291(1):92-100
Little et al. 2020	Little MP, Zhang W, van Dusen R, Hamada N. Pneumonia After Bacterial or Viral Infection Preceded or Followed by Radiation Exposure: A Reanalysis of Older Radiobiologic Data and Implications for Low Dose Radiation Therapy for Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Oct 1, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.052, Epub 2020/10/05
Mahler et al. 2019	Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM, Poortmans PMP, Leer JWH, Boks SS, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, van den Ende CHM. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2019 Jan;78(1):83-90, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214104, Epub 2018/10/28
Merad und Martin 2020	Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):355-62, doi: 10.1038/s41577-020-0331-4, Epub 2020/05/08
Minten et al. 2016	Minten MJ, Mahler E, den Broeder AA, Leer JW, van den Ende CH. The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: a systematic review. Rheumatol Int. 2016 Jan;36(1):133-42, doi: 10.1007/s00296-015-3337-7, Epub 2016/01/10

Minten et al. 2018	Minten MJM, Leseman-Hoogenboom MM, Kloppenburg M, Kortekaas MC, Leer JW, Poortmans PMP, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, van den Ende CHM. Lack of beneficial effects of low-dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflammation: a randomised, blinded, sham-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Oct;26(10):1283-90, doi: 10.1016/j.joca.2018.06.010, Epub 2018/09/21
Ott et al. 2019	Ott OJ, Micke O, Mücke R, Niewald M, Rödel F, Schäfer U, Seegenschmiedt MH, Arenas M, Frey B, Gaipl US. Low-dose radiotherapy: Mayday, mayday. We've been hit! Strahlenther Onkol. 2019 Apr;195(4):285-8, doi: 10.1007/s00066-018-1412-1, Epub 2018/12/20
Plante et al. 2020	Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, Zhang X, Muruato AE, Zou J, Fontes-Garfias CR, Mirchandani D, Scharton D, Bilello JP, Ku Z, An Z, Kalveram B, Freiberg AN, Menachery VD, Xie X, Plante KS, Weaver SC, Shi PY. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature. 2020 Oct 26, doi: 10.1038/s41586-020-2895-3, Epub 2020/10/28
Prasanna et al. 2020	Prasanna PG, Woloschak GE, DiCarlo AL, Buchsbaum JC, Schaue D, Chakravarti A, Cucinotta FA, Formenti SC, Guha C, Hu DJ, Khan MK, Kirsch DG, Krishnan S, Leitner WW, Marples B, McBride W, Mehta MP, Rafii S, Sharon E, Sullivan JM, Weichselbaum RR, Ahmed MM, Vikram B, Coleman CN, Held KD. Low-Dose Radiation Therapy (LDRT) for COVID-19: Benefits or Risks? Radiat Res. 2020 Nov 10;194(5):452-64, doi: 10.1667/rade-20-00211.1, Epub 2020/10/13
Prokop et al. 2020	Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. Radiology. 2020 Aug;296(2):E97-E104, doi: 10.1148/radiol.2020201473, Epub 2020/04/28
Raissaki et al. 2020	Raissaki M, Shelmerdine SC, Damasio MB, Toso S, Kvist O, Lovrenski J, Hirsch FW, Görkem SB, Paterson A, Arthurs OJ, Rossi A, van Schuppen J, Petit P, Argyropoulou MI, Offiah AC, Rosendahl K, Caro-Domínguez P. Management strategies for children with COVID-19: ESPR practical recommendations. Pediatr Radiol. 2020 Aug;50(9):1313-23, doi: 10.1007/s00247-020-04749-3, Epub 2020/07/06
RCR 2020	The Royal College of Radiologists (RCR). Coronavirus (COVID-19) clinical radiology resources. https://www.rcr.ac.uk/college/coronavirus-covid-19-what-rcr-doing/clinical-information/role-ct-chest/role-ct-patients

Revel et al. 2020	Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, Brady A. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Eur Radiol. 2020 Sep;30(9):4903-9, doi: 10.1007/s00330-020-06865-y, Epub 2020/04/22
RKI 2020	Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021
Rödel et al. 2020	Rödel F, Arenas M, Ott OJ, Fournier C, Georgakilas AG, Tapio S, Trott KR, Gaipl US. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? Strahlenther Onkol. 2020 Aug;196(8):679-82, doi: 10.1007/s00066-020-01635-7, Epub 2020/05/11
Rödel et al. 2017	Rödel F, Fournier C, Wiedemann J, Merz F, Gaipl US, Frey B, Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Rödel C, Hehlgans S. Basics of Radiation Biology When Treating Hyperproliferative Benign Diseases. Front Immunol. 2017;8:519, doi: 10.3389/fimmu.2017.00519, Epub 2017/05/19
Rödel et al. 2012a	Rödel F, Frey B, Gaipl U, Keilholz L, Fournier C, Manda K, Schöllnberger H, Hildebrandt G, Rödel C. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. Curr Med Chem. 2012;19(12):1741-50, doi: 10.2174/092986712800099866, Epub 2012/03/15
Rödel et al. 2012b	Rödel F, Frey B, Manda K, Hildebrandt G, Hehlgans S, Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Gaipl US, Rödel C. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. Front Oncol. 2012;2:120, doi: 10.3389/fonc.2012.00120, Epub 2012/10/12
Rödel et al. 2002	Rödel F, Kley N, Beuscher HU, Hildebrandt G, Keilholz L, Kern P, Voll R, Herrmann M, Sauer R. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. Int J Radiat Biol. 2002 Aug;78(8):711-9, doi: 10.1080/09553000210137671, Epub 2002/08/27

Rubin et al. 2020	Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin O, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology. 2020 Jul;296(1):172-80, doi: 10.1148/radiol.2020201365, Epub 2020/04/08
Salomaa et al. 2020	Salomaa S, Bouffler SD, Atkinson MJ, Cardis E, Hamada N. Is there any supportive evidence for low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia? Int J Radiat Biol. 2020 Oct;96(10):1228-35, doi: 10.1080/09553002.2020.1786609, Epub 2020/06/25
Schett et al. 2020	Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020 Aug;16(8):465-70, doi: 10.1038/s41584-020-0451-z, Epub 2020/06/21
Seegenschmiedt et al. 2015	Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. Br J Radiol. 2015 Jul;88(1051):20150080, doi: 10.1259/bjr.20150080, Epub 2015/05/09
Sheridan 2020	Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. Nat Biotechnol. 2020 May;38(5):515-8, doi: 10.1038/d41587-020-00010-2, Epub 2020/03/24
StrlSchG 2017	Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510) geändert worden ist
StrlSchV 2018	Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 29. November 2018. BGBl. I S. 2034, 2036, die durch Artikel 1 der Verordnungvom 27. März 2020 (BGBl. I S. 748) geändert worden ist
Tay et al. 2020	Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):363-74, doi: 10.1038/s41577-020-0311-8, Epub 2020/04/30
Teuwen et al. 2020	Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020 Jul;20(7):389-91, doi: 10.1038/s41577-020-0343-0, Epub 2020/05/23

Tharmalingam et al. 2020	Tharmalingam H, Díez P, Tsang Y, Hawksley A, Conibear J, Thiruthaneeswaran N. Personal View: Low-dose Lung Radiotherapy for COVID-19 Pneumonia - The Atypical Science and the Unknown Collateral Consequence. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 Aug;32(8):497-500, doi: 10.1016/j.clon.2020.06.002, Epub 2020/06/17
Vogel-Claussen et al. 2020	Vogel-Claussen J, Ley-Zaporozhan J, Agarwal P, Biederer J, Kauczor HU, Ley S, Kühl H, Mueller-Lisse UG, Persigehl T, Schlett CL, Wormanns D, Antoch G, Hamer OW. Recommendations of the Thoracic Imaging Section of the German Radiological Society for clinical application of chest imaging and structured CT reporting in the COVID-19 pandemic. Rofo. 2020 Jul;192(7):633-40, doi: 10.1055/a-1174-8378, Epub 2020/05/27
Wertz et al. 2020	Wertz MH, Pineda SS, Lee H, Kulicke R, Kellis M, Heiman M. Interleukin-6 deficiency exacerbates Huntington's disease model phenotypes. Mol Neurodegener. 2020 May 24;15(1):29, doi: 10.1186/s13024-020-00379-3, Epub 2020/05/26
WHO 2003	World Health Organization (WHO). Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS. https://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021
WHO 2020a	World Health Organisation (WHO). Use of chest imaging in COVID-19: A rapid advice guide. https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021
WHO 2020b	(WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021
Willer et al. 2018	Willer K, Fingerle AA, Gromann LB, De Marco F, Herzen J, Achterhold K, Gleich B, Muenzel D, Scherer K, Renz M, Renger B, Kopp F, Kriner F, Fischer F, Braun C, Auweter S, Hellbach K, Reiser MF, Schroeter T, Mohr J, Yaroshenko A, Maack HI, Pralow T, van der Heijden H, Proksa R, Koehler T, Wieberneit N, Rindt K, Rummeny EJ, Pfeiffer F, Noël PB. X-ray dark-field imaging of the human lung-A feasibility study on a deceased body. PLoS One. 2018;13(9):e0204565, doi: 10.1371/journal.pone.0204565, Epub 2018/09/28
Wunderlich et al. 2015	Wunderlich R, Ernst A, Rödel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, Frey B, Gaipl US. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. Clin Exp Immunol. 2015 Jan;179(1):50-61, doi: 10.1111/cei.12344, Epub 2014/04/16

Xu et al. 2020 — Xu B, Xing Y, Peng J, Zheng Z, Tang W, Sun Y, Xu C, Peng F. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. Eur Radiol. 2020 Oct;30(10):5720-7, doi: 10.1007/s00330-020-06934-2, Epub 2020/05/18

Zhang et al. 2020 — Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020 May;214:108393, doi: 10.1016/j.clim.2020.108393, Epub 2020/03/31

Zhao et al. 2020 — Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR Am J Roentgenol. 2020 May;214(5):1072-7, doi: 10.2214/ajr.20.22976, Epub 2020/03/04

6 Abkürzungsverzeichnis

ACE2-Rezeptor	Engl. ‚Angiotensin-Converting Enzyme 2'-Rezeptor
ACR	Engl. ‚American College of Radiology'
COVID-19	Engl. ‚COrona VIrus Disease-19'
CT	Computertomografie
CTDIvol	Volumen-CT-Dosisindikator
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
KI	Künstliche Intelligenz
LDCT	Low-Dose-CT
LDRT	Engl. ‚Low Dose Radiation Therapy'
NHS	Engl. ‚National Health Service'
NPV	Engl. ‚Negative predictive value' Negativer Vorhersagewert
PPV	Engl. ‚Positive predictive value' Positiver Vorhersagewert
RCR	Engl. ‚The Royal College of Radiologists'
RNA	Engl. ‚RiboNucleic Acid', Ribonukleinsäure
RT-PCR	Engl. ‚Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction', Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	Engl. ‚Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2'
WHO	Engl. 'World Health Organization'; Weltgesundheitsorganisation

Anhang

A-1 Güte eines diagnostischen Tests

Die Güte eines diagnostischen Tests – z. B. der RT-PCR oder auch der CT – wird üblicherweise durch die Sensitivität und Spezifität ausgedrückt. Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine infizierte Person auch als infiziert erkannt wird (richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative)). Die Spezifität dahingegen bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der eine tatsächlich nicht infizierte Person auch als nicht infiziert erkannt wird (richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive)).

Wie brauchbar ein Test in einer gegebenen Situation tatsächlich ist, wird typischerweise durch den positiven und negativen Vorhersagewert (PPV und NPV) ausgedrückt. Der PPV ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine positiv getestete Person tatsächlich infiziert ist (richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive))[6]. Der NPV ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine negativ getestete Person tatsächlich nicht infiziert ist (richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative)). PPV und NPV hängen aber nicht nur von der Testgüte ab, sondern auch von der Häufigkeit (Prävalenz) der Infektion im untersuchten Kollektiv. Die Prävalenz ist zunächst nicht genau bekannt, kann aber geschätzt werden. Je niedriger die Prävalenz ist, desto niedriger ist der PPV, und desto unsicherer ist die Bewertung eines positiven Tests: Auch bei einem vergleichsweise spezifischen Test wird den richtig positiven eine beträchtliche Zahl falsch positiver Ergebnisse gegenüberstehen. Dies soll in der folgenden Tabelle anhand einer Prävalenz von 50 % bzw. 5 % verdeutlicht werden. Ein Test habe eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 90 %.

Bei einer Prävalenz von 50 % ergibt sich:

	Test +	Test -	Gesamt
Infektion	450	50	500
Keine Infektion	50	450	500
Gesamt	500	500	1 000

PPV = 450 / 500 = 90 %; NPV = 450 / 500 = 90 %

Bei einer Prävalenz von 5 % ergibt sich:

	Test +	Test -	Gesamt
Infektion	45	5	50
Keine Infektion	95	855	950
Gesamt	140	860	1 000

PPV = 45 / 140 = 32 %; NPV = 855 / 860 = 98 %

[6] Aus der Definition des PPV ergibt sich, dass dieser für einen Test, der als Goldstandard dient (und bei einer formalen Sensitivität von 100 % keine falsch negativen Ergebnisse vorkommen können), nicht sinnvoll berechnet werden kann, da er stets 100 % betragen wird. Da eine Sensitivität von 100 % sich allein aus der Definition eines Goldstandards ergibt, aber nicht realistisch ist, wurde in der Arbeit von Kim et al. (Kim et al. 2020) zur Berechnung der Prädiktionswerte für den Goldstandard RT-PCR eine Sensitivität von 99 % festgelegt.