

Kardiopulmonale Verlaufsbeobachtung bei Betroffenen mit Symptompersistenz nach SARS-CoV-2-Infektion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Tolou Ghanian Sabour, Ashkan,
geboren am 12.09.1988 in Teheran/ Iran

Gießen 2026

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik II der Universitätsklinik Gießen

Gutachter/in: Prof. Dr. Khodr Tello

Gutachter/in: PD Dr. Stanislav Keranov

Tag der Disputation: 01.09.2026

:

1	EINLEITUNG:	1
1.1	Einführung	1
1.2	Akute SARS-CoV-2-Infektion	2
1.3	Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die kardiopulmonale Funktion und Lebensqualität	5
1.4	Eingehende Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach SARS-CoV-2 Infektion	7
1.4.1	Spiroergometrie	7
1.4.2	Lungensonographie und Echokardiographie	10
1.4.3	Bodyplethysmographie	16
1.5	Zielsetzung	19
2	METHODIK	20
2.1	Studiendesign	20
2.1.1	Einschlusskriterien	20
2.1.2	Ethik	20
2.2	Spiroergometrie	21
2.3	Lungensonographie und Echokardiographie	22
2.4	Bodyplethysmographie	23
2.5	Quantifizierung der Lebensqualität der Proband:innen	23
2.6	Statistische Auswertung	23
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Lungensonographie und Echokardiographie	25
3.2	Lebensqualität	28
3.3	Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung	29
3.4	Bodyplethysmographie	33
3.5	Relation des Gesundheitszustandes zu klinischen Parametern	34
4	DISKUSSION	37
5	FAZIT	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	44

6.1	Summary	45
I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	48
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	51
III.	TABELLENVERZEICHNIS	51
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	52
	PUBLIKATION	63
7	DANKSAGUNG	64
8	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	65

1 Einleitung:

1.1 Einführung

Die Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) und ihre weitreichenden gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen beschäftigen die Gesellschaft seit Beginn der Pandemie und sind Gegenstand intensiver Forschung. Durch die rasche Ausbreitung des Virus und die anfangs noch fehlende Immunität führte die Erkrankung weltweit zu mehreren hundert Millionen Infektionen sowie mehreren Millionen Todesfällen (*WHO-Daten vom April 2025: über 770 Millionen Fälle sowie über 7 Millionen Todesfälle*) (Davis u. a., 2023). Mit der Zeit wurde zunehmend über persistierende oder neue, über die akute Infektion hinaus aufgetretene Symptome berichtet. Neuere Untersuchungen beziffern die Symptompersistenz über die akute Infektion hinaus mit über 10% (Kim u. a., 2024). Die Weltgesundheitsorganisation führte in diesem Kontext die Bezeichnungen „Long-Covid“ und „Post-Covid-Syndrom“ ein (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish, Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General, und Practitioners (RCGP), 2021). Eine Persistenz von Beschwerden über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen nach akuter Infektion wird „Long-Covid“ genannt. Beim Post-Covid-Syndrom bestehen Symptome über mindestens zwölf Wochen nach Infektion fort oder treten neu auf, ohne Nachweis einer alternativen Ursache (Koczulla u. a., 2021; Soriano u. a., 2022). Das Beschwerdebild des Post-Covid-Syndroms ist sehr heterogen und kann individuell ein oder mehrere Symptome aus einem Spektrum von über 200 möglichen Beschwerden umfassen. Die Symptome beinhalten unter anderem systemische, kardiopulmonale, psychische, kognitive oder muskuloskeletale Beschwerden (Akbarialiabad u. a., 2021; Michelen u. a., 2021; Nasserie, Hittle und Goodman, 2021; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish, Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General, und Practitioners (RCGP), 2021). Zu den häufigsten Beschwerden gehören reduzierte Belastbarkeit und schnelle Erschöpfung im Sinne einer Fatigue (Townsend u. a., 2020). Mehrere Studien zeigten eine Persistenz der Fatigue bei über der Hälfte stationär behandelter Patient:innen nach Entlassung (Jacobs u. a., 2020 ; Carfi u. a., 2020). Im weiteren Verlauf kann es zu einer deutlichen Besserung der Symptome kommen (L. Huang u. a., 2021). Auch bei nicht hospitalisierten Erkrankten trat gehäuft

eine Fatigue auf. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021, die 10.951 Personen aus zwölf Ländern umfasste, bezifferte dies mit 41% (Michelen *u. a.*, 2021); auch ein Jahr nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion litten weiterhin 28% der Betroffenen unter Fatigue (Han *u. a.*, 2022). Als zweithäufigstes Symptom des Post-Covid-Syndroms wird in zahlreichen Studien die Dyspnoe genannt, gefolgt von weiteren kardiopulmonalen Beschwerden wie Husten, Brustschmerzen, Palpitationen und thorakalem Engegefühl (Carfi *u. a.*, 2020; Jacobs *u. a.*, 2020; L. Huang *u. a.*, 2021; Han *u. a.*, 2022). Dabei sind nicht nur Patient:innen mit schweren, sondern auch die mit milden Verläufen ohne stationärem Behandlungsbedarf von den gleichen Beschwerden betroffen (Townsend *u. a.*, 2020; Holley *u. a.*, 2024). Darüber hinaus können Gedächtnisstörungen (auch „Brain fog“ genannt), Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Neuropathie, Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen und gastrointestinale Beschwerden auftreten (Koczulla *u. a.*, 2021; Nasserie, Hittle und Goodman, 2021; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish, Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General, und Practitioners (RCGP), 2021). Zur Erklärung dieser Symptome werden unter anderem Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, der Mitochondrien und/oder des Endothels sowie Störungen der Mikrozirkulation diskutiert (Wirth, Scheibenbogen und Paul, 2021; Wirth und Scheibenbogen, 2021; Haffke *u. a.*, 2022). Betroffene sind aufgrund der Symptomlast häufig in ihrem Alltag eingeschränkt und teilweise nicht erwerbsfähig (Davis *u. a.*, 2021). In Anbetracht des Krankheitsverlaufes in der Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion, die mit erheblichen kardiopulmonalen Beeinträchtigungen einhergehen kann, ergibt sich die zentrale Frage, ob den anhaltenden Beschwerden auch objektiv quantifizierbare Veränderungen des kardiopulmonalen Systems zugrunde liegen.

1.2 Akute SARS-CoV-2-Infektion

Die Fähigkeit von SARS-CoV-2, multiple Organe und Zelltypen zu befallen, erklärt unter anderem die große Vielfalt an Symptomen, die bei einer akuten Infektion auftreten können (Trogakos *u. a.*, 2021). Der primäre Übertragungsweg erfolgt über Tröpfchen und Aerosole, die aus dem Respirationstrakt Betroffener freigesetzt und vom neuen Wirt inhaliert werden (Harrison, Lin und Wang, 2020; HCA Lung Biological Network *u. a.*, 2020). Nach Inhalation kontagiöser Tröpfchen und Infiltration der Wirtszellen durch die Viruspartikel beginnt die Wirtszelle das Virus zu replizieren. Der postinfektiöse Verlauf gestaltet sich vielfältig. Über 80% der Verläufe sind dabei

asymptomatisch oder mild. Nach einer mittleren Inkubationszeit von etwa vier Tagen zeigen die meisten Patient:innen Symptome wie Fieber, Husten, Halsschmerzen, Schnupfen oder den Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinns. Im Rahmen der Infektion können weitere Symptome wie gastrointestinale Beschwerden (Nausea, Erbrechen, Diarrhöe), Arthralgien, Myalgien und Kopfschmerzen oder Dyspnoe auftreten (Guan *u. a.*, 2020; Herold, 2022, S. 385-388).

Bei etwa 15% der Patient:innen tritt nach sieben bis zehn Tagen eine respiratorische Verschlechterung auf. Typisch ist das Bild einer interstitiellen Pneumonie, die sich in der Thorax-Röntgenuntersuchung oder Thorax-Computertomographie durch milchglasartige Infiltrate und eine interstitielle Zeichnungsvermehrung zeigt (Ständiger Arbeitskreis Der Kompetenz- Und Behandlungszentren Für Krankheiten Durch Hochpathogene Erreger, 2020). Klinisch präsentiert sich dies durch Neuauftreten oder Progredienz der Dyspnoe und Hypoxie. Ab einer Sauerstoffsättigung (SpO₂) von 90% bis 94% unter Raumluft und einer Atemfrequenz über 30 Atemzüge pro Minute und bildgebenden Veränderungen ist von einer schweren Pneumonie auszugehen. Bei 15% der hospitalisierten Patient:innen wiederum war zu Beginn der Pandemie eine intensivmedizinische Therapie erforderlich, wobei bei etwa 56% der intensivpflichtigen Patient:innen eine invasive Beatmung erfolgte (Ständiger Arbeitskreis Der Kompetenz- Und Behandlungszentren Für Krankheiten Durch Hochpathogene Erreger, 2020).

Bei einem Teil der Betroffenen konnte eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden, die sich in Form von Arrhythmien und/oder erhöhten Herzenzymwerten im Sinne eines myokardialen Schadens manifestierte. Hierbei zeigten sich bei schweren Verläufen signifikant erhöhte Troponin-I-Werte im Vergleich zu milden Verläufen (Lippi, Lavie und Sanchis-Gomar, 2020; Wang *u. a.*, 2020). Bei einigen Patient:innen kommt es im Rahmen einer schweren SARS-CoV-2-Erkrankung zu einer erhöhten Gerinnungsneigung. Diese kann prognostisch ungünstige Komplikationen wie tiefe Beinvenenthrombosen, arterielle Lungenembolien oder weitere embolische Ereignisse nach sich ziehen (Long *u. a.*, 2020; Middeldorp *u. a.*, 2020; Tang *u. a.*, 2020).

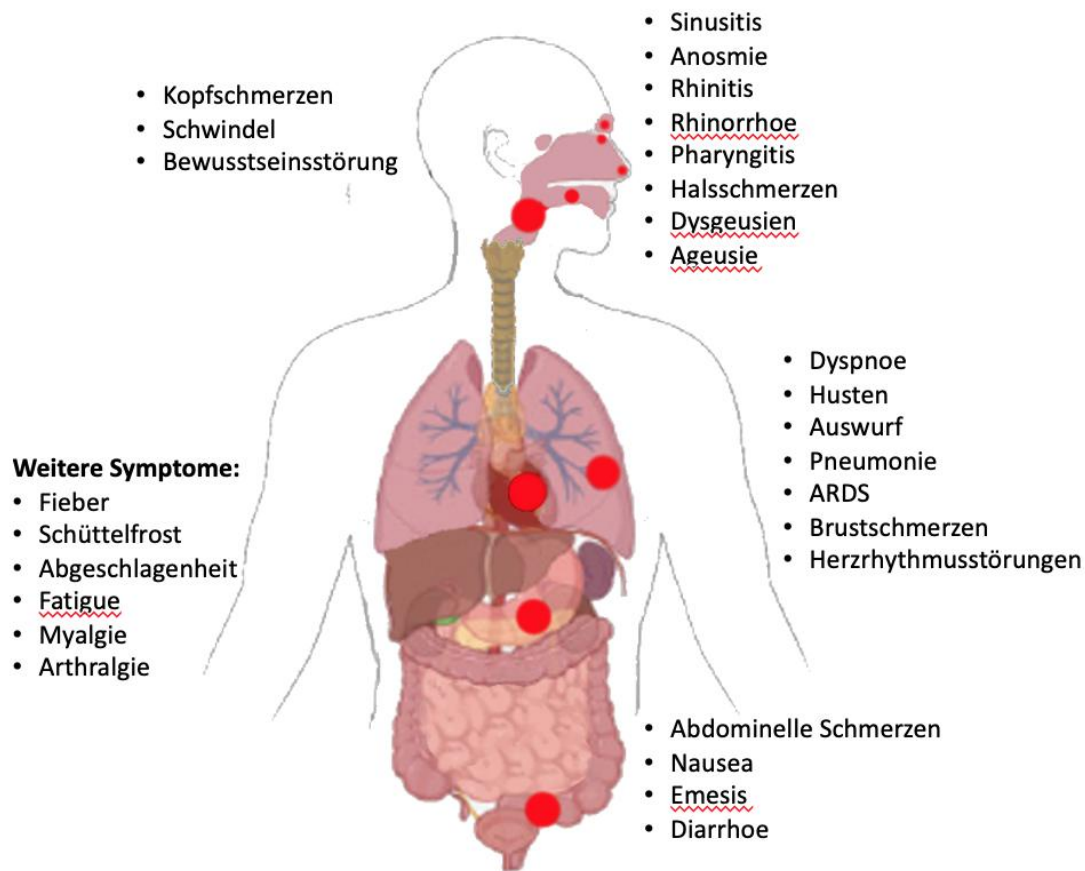


Abbildung 1: Symptomkomplex bei SARS-CoV-2 Infektion (adaptiert von Harrison et al.)

Im Dezember 2020 wurden die ersten Impfstoffe zur Prävention schwerer COVID-19-Verläufe eingeführt und zugelassen. Inzwischen stehen mehrere Impfstoffklassen zur Verfügung. Für die Grundimmunisierung sowie für Auffrischungsimpfungen wird, sofern möglich, ein bivalenter, Omikron-adaptierter mRNA-Impfstoff empfohlen (Stand Dezember 2024). Nach Ausbruch der Infektion bestimmt der Schweregrad maßgeblich die Behandlungsstrategie. Ist die Symptomlast der Patient:innen niedrig, so erfolgt in der Regel eine ambulante und symptomorientierte Therapie. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, kann je nach Kasus eine antivirale Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid), Molnupiravir oder Remdesivir (Veklury) oder mit Monoklonalen Antikörpern (Sotrovimab) innerhalb der ersten fünf bis sieben Tage nach Symptombeginn erwogen werden. Ziel einer antiviralen Therapie in der Frühphase ist es, die Auftretenswahrscheinlichkeit schwerer Verläufe bei Risikopatienten (beispielsweise Alter über 65 Jahre, unvollständiger Impfschutz, Immunsuppression) zu

reduzieren. Weisen die Betroffenen moderate oder schwere Symptome auf, ist eine Hospitalisierung indiziert. Entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz mit Sauerstoffsubstitutionsbedarf, sollte eine Therapie mit Dexamethason oder alternativ mit Hydrocortison erfolgen. Zusätzlich ist eine Therapieerweiterung mit dem JAK-1-Antagonisten Baricitinib oder dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab bei noninvasiv beatmeten Patient:innen möglich. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sofern diese bei der jeweiligen Variante wirksam sind, ist als zusätzliche Therapie in der Frühphase möglich. Da die Effektivität verfügbarer monoklonaler Antikörper infolge viraler Mutationen möglicherweise reduziert ist, sollte ihr Einsatz sorgfältig abgewogen werden (Kluge *u. a.*, 2023).

1.3 Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die kardiopulmonale Funktion und Lebensqualität

Wie zuvor dargestellt, stellt der Respirationstrakt die zentrale Eintrittspforte für SARS-CoV-2 dar. Abhängig vom Krankheitsverlauf können unterschiedliche respiratorische Symptome und pathologische Veränderungen auftreten. Diese reichen von milden, reversiblen Symptomen wie Husten bis hin zu schweren Verläufen mit ARDS und Lungenversagen. Auch im Langzeitverlauf kann sowohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenerkrankungen als auch die Persistenz pulmonaler Einschränkungen erhöht sein. Funktionell zeigt sich dies beispielsweise in einer anhaltenden Reduktion der Diffusionskapazität (Han *u. a.*, 2024; Meng *u. a.*, 2024). Lungensonographisch zeigen sich in der Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion Veränderungen wie vermehrte B-lines, Pleuraverdickungen, Konsolidierungen und Pleuraergüsse. Am häufigsten treten B-lines auf, gefolgt von Veränderungen der Pleuralinie und Konsolidierungen, die vor allem bei schwereren Krankheitsverläufen auftreten können (Caroselli *u. a.*, 2022; Gil-Rodríguez *u. a.*, 2022). Eine Persistenz der B-lines konnte bei einigen Betroffenen auch mehrere Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion festgestellt werden. Dies trifft vor allem bei Patient:innen mit schweren Verläufen zu (Espersen *u. a.*, 2022). Die CT-morphologische Bildgebung des Thorax zeigte bei einigen Betroffenen auch Monate nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion diffuse Veränderungen des Lungenparenchyms in Form von Milchglastrübungen oder fibrotischen Umbauprozessen (Han *u. a.*, 2024; Imtiaz *u. a.*, 2024). Wie bereits zuvor beschrieben, kann es in der Akutphase einer SARS-CoV-2-Infektion zu kardialen Beschwerden wie Rhythmusstörungen, Myokarditis oder

Herzinsuffizienz, bis hin zu myokardialen Zelluntergang und akutem Herzversagen kommen. Diese können sich sowohl als neu aufgetretene Erkrankungen manifestieren als auch eine Aggravierung bereits bestehender kardialer Vorerkrankungen darstellen (Louis *u. a.*, 2023; Vosko, Zirlik und Bugger, 2023; Zhao *u. a.*, 2023). Im Rahmen der viralen Pneumonie kann es auch zu einer Belastung des rechten Herzens kommen. So zeigten unter anderem Lassen *et al.* (2021), dass insbesondere bei schwer erkrankten Patient:innen echokardiographisch eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion nachweisbar war. Zwar besserte sich diese im weiteren Verlauf, jedoch wiesen einige Betroffene im Vergleich zu nicht erkrankten Personen auch nach drei Monaten noch rechtskardiale Funktionseinschränkungen auf (Lassen *u. a.*, 2021a; Ingul *u. a.*, 2022a; Sanchez *u. a.*, 2023). Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem bei Patient:innen mit initial kardialer Beteiligung auch nach überstandener Akutphase eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion fortbestehen kann (Fayol *u. a.*, 2021; Ingul *u. a.*, 2022b; Dehghan *u. a.*, 2024). Selbst nach Normalisierung der Herzfunktion (Sewanan *u. a.*, 2023) wiesen einige Betroffene eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse auf, unabhängig von der Schwere der Symptomlast im Rahmen der akuten Infektion (Øvrebotten *u. a.*, 2022; Xie *u. a.*, 2022a; Roca-Fernandez *u. a.*, 2023). Als eines der Hauptsymptome des Post-Covid-Syndroms wurden chronische Müdigkeit sowie schnelle Ermüdbarkeit bei Belastung festgestellt. So zeigten Betroffene auch über die Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion hinaus eine reduzierte Belastbarkeit in der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (CPET) (Barbagelata *u. a.*, 2022). Zwar besserten sich die Belastungsparameter im weiteren zeitlichen Verlauf, jedoch zeigten einige Betroffene auch nach mehreren Monaten eine reduzierte Belastbarkeit in der CPET. Die Schwere der Infektion erwies sich als negativer Prädiktor für die körperliche Leistungsfähigkeit – eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme kann jedoch auch bei jungen Patient:innen ohne schweren Krankheitsverlauf auftreten (Cassar *u. a.*, 2021; Steinbeis *u. a.*, 2022; Holley *u. a.*, 2024; Peter *u. a.*, 2025). Für Betroffene sind beim Post-Covid-Syndrom nicht nur potenzielle Organbeteiligungen entscheidend, sondern auch psychosoziale Einschränkungen im Alltag, die mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität einhergehen können. Auch bei Besserung objektivierbarer kardiopulmonaler Einschränkungen, zeigen viele Betroffene auch zwei Jahre nach der SARS-CoV-2-Infektion weiterhin bestehende Symptome oder relevante Einschränkungen ihrer Lebensqualität (Kim *u. a.*, 2024; Peter *u. a.*, 2025).

1.4 Eingehende Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach SARS-CoV-2 Infektion

1.4.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie quantifiziert die kardiale, ventilatorische und zirkulatorische Belastbarkeit. Die körperliche Belastbarkeit ist maßgeblich abhängig von der Fähigkeit, den Organismus mit Sauerstoff zu versorgen und das Stoffwechselprodukt Kohlenstoffdioxid zu eliminieren. Die Effizienz dieser Prozesse ist abhängig von kardiozirkulatorischen, pulmonalvaskulären und metabolischen Faktoren sowie von der Gasaustauschfähigkeit in der Lunge und in den Kapillaren der Körperperipherie beziehungsweise der Zielorgane. Die Atmung kann wiederum in äußere und innere Atmung unterteilt werden. Die äußere Atmung spielt sich auf pulmonaler Ebene ab und beinhaltet alle Prozesse, die zur Sauerstoffaufnahme sowie zur Kohlenstoffdioxidabgabe mittels Diffusion in und aus dem Blutkreislauf notwendig sind. Der Transport der Gase im Blutkreislauf in die Peripherie und die Diffusion in das Gewebe wird als innere Atmung bezeichnet. Hierbei spielt unter anderem die Leistungsfähigkeit des Herzens eine tragende Rolle (Balady *u. a.*, 2010; Behrends *u. a.*, 2021).

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit werden in der Spiroergometrie die erbrachte Leistung (in Watt), die Atemfrequenz (AF), inspiratorische und expiratorische Atemzugvolumina (V_T), die kapillären (PaO_2 und $PaCO_2$) und endtidalen Partialdrücke des Sauerstoffs ($P_{ET}O_2$) sowie des Kohlenstoffdioxids ($P_{ET}CO_2$), die Herzfrequenz (HR) und der systolische sowie diastolische Blutdruck ($RR_{Sys.}$ und $RR_{Dia.}$) direkt gemessen. Aus den gemessenen Werten können wiederum Parameter wie das Totraumvolumen (V_D), das Atemminutenvolumen ($\dot{V}_E$), die Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$), die Kohlenstoffdioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$), die Herzfrequenzreserve (HRR), der Sauerstoffpuls ($O_{2\ Puls}$) und die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) sowie zahlreiche weitere Parameter errechnet werden. Anhand von biometrischen Daten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) werden die Parameter in Bezug zu Referenzwerten gesetzt und entsprechend bewertet. Zur besseren Veranschaulichung erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in Form einer Neun-Felder-Grafik, beispielsweise nach Wasserman (Balady *u. a.*, 2010; Meyer *u. a.*, 2018; Wonisch *u. a.*, 2003).

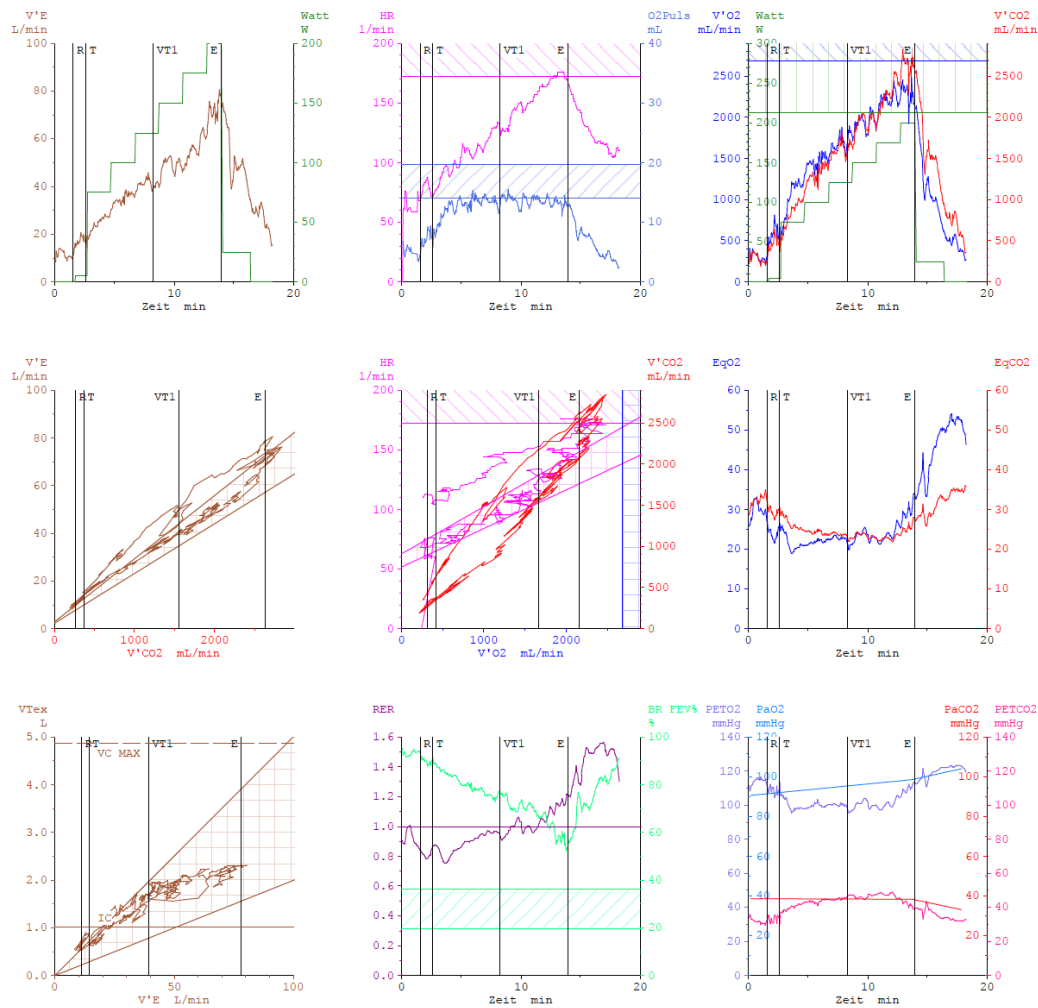


Abbildung 2: Beispiel für eine 9-Felder-Grafik nach Wasserman

Als wichtigster Parameter für die Evaluierung der Leistungsfähigkeit gilt die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung ($\dot{V}O_2 \text{ max}$). Sie errechnet sich aus dem Produkt des Atemminutenvolumens und der Differenz der Sauerstoffkonzentration zwischen Inspirations- und Expirations-Luft. Alternativ kann der Sauerstoffverbrauch auch mittels erbrachter Leistung nach der Formel

$$\dot{V}O_2 = 6,3 * \text{Körpermasse}[Kg] + 10,2 * \text{Leistung} [\text{Watt}]$$

mit 10,2 als empirisch ermitteltem Regressionsfaktor (abhängig von der Hardware kann dieser Wert variieren) errechnet werden. Da die maximale Ausbelastung häufig nicht erreicht wird, wird der höchste erreichte $\dot{V}O_2$ Wert (Peak-Wert) zur Beurteilung verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit wird die maximale Sauerstoffaufnahme auf das Körpergewicht normiert und in Milliliter pro Minute pro Kilogramm ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \times \text{kg}}$)

angegeben. Als pathologisch gilt ein Wert, welcher kleiner als 85% des errechneten Referenzwertes beträgt (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003; Fletcher u. a., 2013; Haber, 2013). Die Herzfrequenzreserve errechnet sich aus der Differenz des Sollwertes der maximalen Herzfrequenz unter Belastung und der tatsächlich erreichten Herzfrequenz. Die maximale Herzfrequenz unter Belastung wird nach der Formel $220 - \text{Lebensalter (Jahre)}$ berechnet. Die Einnahme von Medikamenten wie Betablockern kann zu einer chronotropen Inkompetenz führen, also zu einer eingeschränkten Fähigkeit des Herzens, die Herzfrequenz bei Belastung adäquat zu steigern. Das kann wiederum eine erhöhte HRR zur Folge haben. Ebenso können Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Morbus Parkinson oder eine Hypothyreose, eine chronotrope Inkompetenz begünstigen. Als Indikator für eine vollständige kardiale Ausbelastung gilt ein HRR Wert, wenn er unter 20% der errechneten maximalen Herzfrequenz liegt, oder die Herzfrequenz während der Belastung um weniger als 15 Schläge pro Minute unterhalb der maximal erwarteten Herzfrequenz bleibt (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003). Der O₂-Puls ist der Quotient aus Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenz ($\dot{V}O_2/HR$) und entspricht der Sauerstoffaufnahme in der Peripherie pro Schlagvolumen (SV)

$$\left(\frac{\dot{V}O_2}{HR}\right) = SV * \text{arteriovenöse Sauerstoffdifferenz}.$$

Durch diesen Zusammenhang kann ein verringerter maximaler O₂-Puls oder ein zu flacher Anstieg der Messwerte auf eine inadäquate Zunahme des Schlagvolumens als Zeichen einer kardialen Funktionseinschränkung hindeuten (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003; Haber, 2013). In Kombination mit der Herzfrequenzreserve können beide Parameter die Herzleistung widerspiegeln und ggf. auf eine Herzinsuffizienz hinweisen. Die maximale Herzfrequenz unterliegt starken interindividuellen Schwankungen von bis zu ± 20 Schlägen pro Minute und beide Werte werden durch andere Faktoren, wie beispielsweise chronische Erkrankungen, Anämien oder eine chronotrop wirksame Medikation, beeinflusst, sodass die Aussagekraft des Sauerstoffpulses oder der Herzfrequenzreserve allein betrachtet nicht sinnvoll ist (Haber, 2013; Guazzi u. a., 2017; Meyer u. a., 2018). Das Verhältnis vom Atemminutenvolumen ($\dot{V}_E$) zur Kohlenstoffdioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$) spiegelt die Atemeffizienz wider. Der Quotient aus $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ besagt, welches Atemminutenvolumen benötigt wird, um einen Liter CO₂ pulmonal zu eliminieren. Weiterhin können die

Messwerte beider Variablen gegeneinander auf ein Koordinatensystem aufgetragen und die Steigung (V_E/V_{CO_2} -slope) der dadurch resultierenden Regressionsgeraden bestimmt werden. Diese kann zur Beurteilung möglicher kardialer oder pulmonaler Einschränkungen herangezogen werden und hat eine prognostische Wertigkeit für das Outcome bei Herzinsuffizienz. In einer gesunden Population liegt der V_E/V_{CO_2} -slope typischerweise zwischen 25 und 30 (Sun u. a., 2002; Arena u. a., 2004; Gläser u. a., 2012). Tritt beispielsweise ein erhöhter V_E/V_{CO_2} -slope, begleitet von einer erhöhten Atemfrequenz und einem verringerten $P_{ET}CO_2$, auf, so kann dies ein Hinweis auf eine Hyperventilation und eine reduzierte Atemeffizienz sein (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003).

1.4.2 Lungensonographie und Echokardiographie

Die Sonographie stellt eine leicht durchführbare und ökonomische Bildgebungstechnik dar, die ohne den Einsatz ionisierender Strahlung arbeitet. Dabei macht sie sich die physikalischen Eigenschaften von Schallwellen zunutze. Ultraschallwellen breiten sich innerhalb eines Mediums abhängig von der Dichte und Impedanz unterschiedlich schnell aus. An Grenzflächen zwischen Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz wird der Ultraschall in unterschiedlichem Maße reflektiert (Schlegel, Karger und Jäkel, 2018). Basierend auf dem piezoelektrischen Effekt entstehen Ultraschallwellen über eine angelegte Spannung, die piezoelektrischen Kristalle in der Ultraschallsonde in Schwingung versetzt. Die von der Sonde ausgesandten Ultraschallwellen breiten sich radial in das anliegende Gewebe aus. Die Sonde dient hierbei sowohl als Sender als auch als Empfänger für die reflektierten Ultraschallwellen. Über die Laufzeit der Ultraschallwellen wird anschließend die Eindringtiefe der Ultraschallwellen bis zum Reflexionspunkt an der jeweiligen Grenzschicht berechnet und die Summe aller Signale als B-Bild auf dem Bildschirm des Ultraschallgerätes dargestellt (Koch, 2017). Gewebe, die homogen und reflexionsarm sind und eine gute Schallausbreitung erlauben, zeigen eine niedrige Echogenität im B-Bild. Flüssigkeiten haben die niedrigste Echogenität und werden als echofreie Areale dargestellt. Der Übergang zu Knochen und lufthaltigen Arealen weist große Impedanzsprünge auf, sodass Ultraschallwellen diese kaum durchdringen können und daher sehr stark reflektiert und/oder zerstreut werden. Sie haben eine hohe Echogenität und erscheinen als helle, echoreiche Areale in der visuellen Darstellung (Schlegel, Karger und Jäkel, 2018). Ultraschall findet in der Kardiologie seit Jahrzehnten zur

Echokardiographie Anwendung und ist ein bewährtes, strahlenfreies und gut handhabbares bildgebendes Verfahren. Es dient der Untersuchung kritisch kranker Patient:innen und der Beurteilung kardialer Funktionsstörungen mit ganz unterschiedlichen Ursachen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) dient zur Erfassung der systolischen kardialen Pumpfunktion. Sie beschreibt das Verhältnis vom Schlagvolumen (SV) zum linksventrikulären enddiastolischen Füllvolumen (LVEDV) in Prozent (Kosaraju *u. a.*, 2023).

$$\text{LVEF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100\%$$

Die dazu erforderlichen linksventrikulären Volumina können mittels linearer Messungen, 2D-Planimetrie oder 3D-Volumetrie bestimmt werden. Die gängigste Methode ist die biplane Scheibchensummation nach Simpson. Hierzu wird der linke Ventrikel biplan im apikalen Zwei- und Vier-Kammerblick dargestellt und die enddiastolischen und endsystolischen Flächen werden planimetrisch markiert und die Volumetrie errechnet (Lang *u. a.*, 2015). Eine LVEF von unter 50% zeigt eine reduzierte linksventrikuläre systolische Pumpfunktion an (Ponikowski *u. a.*, 2016). Je nach Ethnie und Geschlecht können die Grenzwerte variieren (Normwerte für LVEF von 52% bis 72% bei Männern und 54% bis 74% bei Frauen) (Lang *u. a.*, 2015). Der linksatriale Volumenindex (LAVi) und das Verhältnis E-Welle zu Gewebegeschwindigkeit (MV E/e'avg) dienen der Beurteilung einer möglichen diastolischen Dysfunktion. Die Strainanalyse misst die Deformation von Ventrikel und Vorhof und gibt Hinweise auf systolische oder diastolische Dysfunktionen. Für die Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität wird häufig der globale longitudinale Strain (GLS) in den drei apikalen Standardebenen genutzt. Werte variieren je nach Hersteller und Software, weshalb herstellerspezifische Referenzwerte herangezogen werden (Takigiku *u. a.*, 2012; Lang *u. a.*, 2015).

Die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) misst die longitudinale systolische Funktion des rechten Ventrikels. Im apikalen Vierkammerblick wird mit der M-Mode-Echokardiographie die systolische Verschiebung des lateralen Trikuspidalannulus in Richtung Herzspitze aufgezeichnet. Eine Bewegungsamplitude von weniger als 16 mm weist auf eine systolische Dysfunktion des rechten Ventrikels hin (Rudski *u. a.*, 2010; Lang *u. a.*, 2015). Bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz

kann der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) mittels Continuous-Wave-(CW-)Doppler abgeschätzt werden. Dazu wird die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit ($V_{\max}$) über der Trikuspidalinsuffizienz mittels CW-Doppler erfasst. Sofern keine Pulmonalisstenosen oder Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bestehen, kann der sPAP mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung und unter Hinzunahme des geschätzten rechtsatrialen Drucks ermittelt werden. Der rechtsatriale Druck wird dabei anhand des Durchmessers und der Atemvariabilität der vena cava inferior geschätzt (Rudski *u. a.*, 2010):

$$\text{sPAP} = 4 \times V_{\max}^2 + P_{\text{RA}} \quad (P_{\text{RA}} = \text{rechtsatrialer Druck})$$

Der systolische pulmonalarterielle Druck kann in Abhängigkeit von Alter, Gewicht, Körperoberfläche und Geschlecht variieren (Lam *u. a.*, 2009; Rudski *u. a.*, 2010; Huber G, Glaser F, ohne Datum; McQuillan *u. a.*, ohne Datum). Die aktuellen ESC/ERS Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie von 2022 empfehlen die nichtinvasive Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie anhand der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit. Ergänzend sollen weitere echokardiographische rechtskardiale Parameter berücksichtigt werden (Humbert *u. a.*, 2022). Das Verhältnis von TAPSE und sPAP dient als noninvasives, am Goldstandard validiertes Maß für das RV-PA Coupling. TAPSE/sPAP spiegelt die Längen-Kraft-Beziehung des rechten Ventrikels wider, indem die durch TAPSE erfasste longitudinale Kontraktilität in Relation zum systolischen pulmonalarteriellen Druck gesetzt wird (Guazzi *u. a.*, 2013; Vonk Noordegraaf, Westerhof und Westerhof, 2017; Tello *u. a.*, 2019). RV-PA Coupling beschreibt die Anpassung der rechtsventrikulären Kontraktilität an die pulmonalarterielle Nachlast und gilt als zentraler prognostischer Faktor bei pulmonaler Hypertonie. Auf eine steigende Nachlast reagiert der rechte Ventrikel zunächst mit einer Erhöhung der Kontraktilität, um das Schlagvolumen und damit den kardialen Auswurf aufrechtzuerhalten (homeometrische Adaptation). Nimmt die Nachlast weiter zu und dieser Mechanismus erschöpft sich, dilatiert der rechte Ventrikel kompensatorisch und hält so zunächst das Schlagvolumen aufrecht (heterometrische Adaptation). Bei weiterem Anstieg der Nachlast versagt auch dieser Anpassungsmechanismus, sodass es zum Rechtsherzversagen kommt. Ein TAPSE/sPAP unter 0,36 mm/mmHg weist auf einen Verlust des RV-PA Coupling hin (Vonk Noordegraaf, Westerhof und Westerhof, 2017; Tello *u. a.*, 2019).

Die Thoraxsonographie untersucht Herz, Pleura, Lunge, Mediastinum und oberflächliche Strukturen der Thoraxwand. Je nach Verhältnis von Luft, Flüssigkeit und Parenchym in der Lunge lassen sich anhand der Sonographie der Lunge Rückschlüsse auf zugrundeliegende pulmonale Pathologien ziehen (Volpicelli, 2013; Mathis, 2016). Die Lungensonographie bietet eine strahlenfreie, kostengünstige, mobile und nahezu überall einsetzbare Alternative zu anderen bildgebenden Verfahren der Lunge. Zur Durchführung der Lungensonographie können verschiedene standardisierte Untersuchungsmuster angewendet werden, wie das häufig angewendete BLUE-Protokoll oder das daran angelehnte F-LUS-Protokoll. Hierbei werden standardisierte Areale der linken und rechten Thoraxhälfte untersucht (anteriore, posteriore, laterale und/oder posterolaterale Brustwand) (Lichtenstein und Mezière, 2008a; Lichtenstein, 2015a).

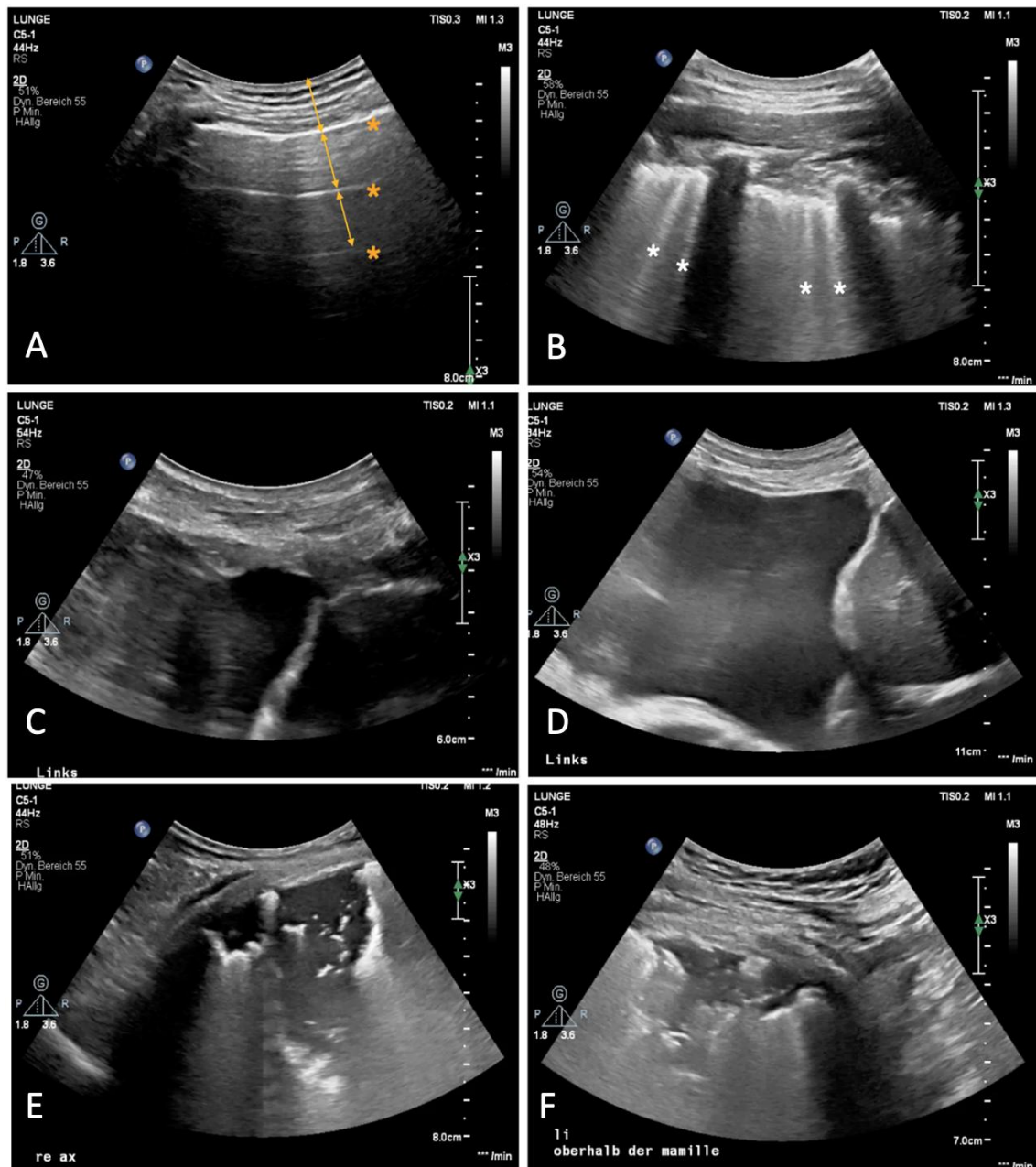


Abbildung 3: A: A-Linien; B: B-lines oder Kometenschweifartefakte; C: Pleuraerguss; D: Ausgeprägter Pleuraerguss; E: Aspergillus-Pneumonie; F: Covid-Pneumonie

Der Lungenscanschall erfasst sonographische Phänomene wie Pleuragleiten, Lungenpuls sowie A- und B-lines und ermöglicht die Darstellung pulmonaler Konsolidierungen und Pleuraergüsse (Lichtenstein und Mezière, 2008b; Laursen *u. a.*, 2013; Lichtenstein, 2015b; Mayo *u. a.*, 2019). Pleuragleiten und Lungenpuls treten physiologisch auf. Die Gleitfähigkeit der Pleura visceralis gegenüber der Pleura parietalis ist grundlegend für Volumenänderung der Lunge im Rahmen von In- und Expiration und als Pleuragleiten sonographisch darstellbar. Das Ausmaß dieser Bewegung ist regional unterschiedlich und physiologischerweise an der Lungenbasis,

also in Zwerchfellnähe, stärker ausgeprägt als an der Lungenspitze. Beim Lungenpuls wird die Impulsübertragung des Herzschlags als pulssynchrone Bewegung der Pleura detektiert, unabhängig von den Atemexkursionen. Ein fehlendes Lungengleiten und ein fehlender Lungenpuls können auf einen Pneumothorax hinweisen (Lichtenstein und Menu, 1995; Armbruster, Eichholz und Notheisen, 2019). A-Linien, auch Nachhall- oder Reverberationsartefakte genannt, entstehen durch wiederholte Reflexionen der Schallwellen an Grenzflächen mit hohem Impedanzunterschied, nämlich an der Pleura und erneut an der Kontaktfläche des Schallkopfes auf der Haut (Abbildung 3A). Wiederholt sich dieses Phänomen, werden die Schallwellen bei jeder Reflexion zwischen Pleura und Haut erneut vom Schallkopf erfasst. Dadurch entsteht ein repetitives Bild echoreicher horizontaler Linien, die sich äquidistant zum Abstand zwischen Pleura und Hautoberfläche in das Lungengewebe hinein fortsetzen (Abbildung 3 A). A-Linien sind beim Normalbefund darstellbar, können aber auch beim Lungenemphysem oder Pneumothorax besonders prominent auftreten (International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) *u. a.*, 2012; Gargani und Volpicelli, 2014; Armbruster, Eichholz und Notheisen, 2019). B-lines sind vertikal verlaufende Reverberationsartefakte, sogenannte „Kometenschweif-Artefakte“ (Abbildung 3 B). Sie bewegen sich atemsynchron und gehen von der Pleuralinie aus ununterbrochen bis an den unteren Bildrand des Bildes (International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) *u. a.*, 2012; Gargani und Volpicelli, 2014). Erstmalig wurden diese 1982 von Ziskin et al. in der Sonographie der Leber eines Patienten nach abdomineller Schrotschusswunde als echoreiche, homogene Strahlen beschrieben, die einem Kometenschweif hinter jeder Schrotkugel ähneln (Ziskin *u. a.*, 1982). Sie entstehen, wenn Ultraschallwellen auf Areale treffen, in denen Flüssigkeit in der Lunge die Luft ersetzt oder Flüssigkeit sich zwischen Gewebe und Luft ansammelt. An diesen Grenzflächen werden die Ultraschallwellen wiederholt reflektiert und B-lines kommen zu Darstellung. Ihre Zahl und Ausprägung nimmt dabei mit zunehmender Lungenparenchymdichte in Relation zum intrapulmonalen Luftgehalt zu (Lichtenstein *u. a.*, 1997; Baldi *u. a.*, 2013). Verschiedene Lungenerkrankungen, wie Lungenfibrose, Lungenödem oder beginnende pneumonische Infiltrate, können diesem Phänomen zugrunde liegen. Zur Detektion von Pleuraergüssen ist die Sonographie das bildgebende Mittel der Wahl, da bereits physiologische Ergussmengen von ca. 5 ml erkannt werden können. Bei Ergussmengen

von mehr als 100 ml beträgt die Sensitivität 100%. Pleuraergüsse lassen sich insbesondere in den basalen Lungenabschnitten und in den diaphragmalen Recessus darstellen (Abbildung 3C und D). Die Echogenität des Ergussinhalts kann gegebenenfalls unter Berücksichtigung der Klinik und Laborchemie erste Hinweise auf die Ätiologie liefern, etwa ob ein Transsudat oder Exsudat vorliegt (Soni *u. a.*, 2015). Wie zuvor beschrieben, weist ein vermehrtes Auftreten von B-lines auf eine Zunahme des Lungeninterstitiums im Verhältnis zur Lufthaltigkeit der Lunge hin. Unabhängig von der Genese wird in diesem Zusammenhang auch vom „interstitiellen Syndrom“ (AIS) gesprochen. Das Auftreten von drei oder mehr B-lines pro Sichtfeld gilt im Allgemeinen als Hinweis auf ein interstitielles Syndrom (Volpicelli *u. a.*, 2006). Auch wenn daraus ein ähnliches sonographisches Bild entsteht, können die Ursachen vielfältig sein: Ein Lungenödem pulmonaler Genese kann im Rahmen einer akuten Lungenschädigung (Acute Lung Injury, ALI) oder bei akutem Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) auftreten. Linkskardiale, myokardiale, valvuläre oder rhythmologische Erkrankungen führen zu pulmonalvenöser Stauung mit dem sonographisch darstellbaren interstitiellen Syndrom als Korrelat. Eine beginnende oder abheilende pneumonische Konsolidierung kann lokal durch vermehrte B-lines auffallen. Interstitielle Lungenerkrankungen jeglicher Genese lassen sich sonographisch als interstitielles Syndrom darstellen (Abbildung 3B) (Volpicelli *u. a.*, 2006; Copetti, Soldati und Copetti, 2008; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) *u. a.*, 2012).

1.4.3 Bodyplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie ermöglicht eine standardisierte Messung statischer und dynamischer Lungenvolumina unter Ruhebedingungen und damit die Differenzierung obstruktiver, restriktiver und komplexer Ventilationsstörungen. Im Vergleich zur Spirometrie ist die Bodyplethysmographie weniger von der Mitarbeit der Patient:innen abhängig (Criée, 2009). Das Prinzip der Bodyplethysmographie wurde 1956 von Du Bois beschrieben und eingeführt. Die Bodyplethysmographie wird in einer luftdicht verschlossenen Kammer mit definierter Leckage und einem Druckaufnehmer durchgeführt, über den der Kabinendruck kontinuierlich gemessen wird. Ein Atemrohr

dient dabei als Messeinheit für die Ventilation. Bei unverändertem Kabinenvolumen führt Atemexkursion zu einem Verschiebevolumen und so zu messbaren Druckänderungen innerhalb der Kabine. Über die Messeinheit werden mithilfe eines Shutters (Verschlussklappe) der Druck im Mundraum und der Atemfluss gemessen. Bei der Bodyplethysmographie wird primär der Kabinendruck erfasst. Nach dem Boyle-Mariotte-Gesetz, das besagt, dass bei idealen Gasen bei konstanter Temperatur das Produkt aus Druck und Volumen konstant bleibt, lassen sich daraus die Lungenvolumina berechnen (Criée, 2009). Die Bodyplethysmographie ermöglicht die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und dadurch die Berechnung des Residualvolumens (RV) und der totalen Lungenkapazität (TLC). Aus dem spezifischen Widerstand und der Verschlussdruckkurve kann der Atemwegswiderstand ermittelt werden. Die Messeinheit erfasst zudem den Atemfluss, sodass eine Fluss-Volumenkurve erstellt werden kann. Zusätzlich ermöglicht die Bodyplethysmographie die Messung der Atemmuskularkraft und der Diffusionskapazität der Lunge (Criée, 2009). Für die Diffusionsmessung wird meist Kohlenstoffmonoxid (CO) als Indikatorgas verwendet. CO weist ein ähnliches Diffusionsverhalten wie Sauerstoff auf und wird im Körper kaum resorbiert oder absorbiert (Artmann *u. a.*, 2009). Die Diffusionskapazität ist abhängig von strukturellen und funktionellen Eigenschaften des kardiopulmonalen Systems. Zu den strukturellen Eigenschaften gehören Diffusionsstrecke (die Strecke zwischen Alveolar- und Kapillarlumen, bestehend aus Pneumozyten, Bindegewebe, Basallamina und Endothelzellen), Diffusionsfläche, das Gasvolumen sowie das pulmonale Blutvolumen, das am Gasaustausch teilnimmt. Zu den funktionellen Eigenschaften zählen die Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten, die Partialdrücke und die Zusammensetzung der Gase in der Lunge und der gelösten Gase im alveolären Gefäßsystem, die Ventilation und der Blutdruck (MacIntyre, 2005). Eine gängige Technik zur Messung der Diffusionskapazität ist die Single-Breath-Methode; hierbei atmet der Proband ein Gasgemisch aus Kohlenstoffmonoxid (CO) und Helium ein und hält anschließend den Atem für eine kurze Zeit an. Anschließend werden die Konzentrationen der Gase in der Expirationsluft gemessen. Aus der Konzentrationsdifferenz der Gase zwischen Inspirations- und Expirationsluft in einer vordefinierten Zeiteinheit und den Gasvolumina kann der Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) ermittelt werden. Dieses Manöver wird zwei- bis fünfmal wiederholt. Dabei ist zu beachten, dass zwischen zwei Wiederholungen genügend Zeit gelassen wird, sodass keine Akkumulation des CO zu falsch erhöhten Werten führt.

(MacIntyre, 2005; Artmann *u. a.*, 2009). Der zentrale Punkt der bodyplethysmographischen Untersuchung ist die Beurteilung obstruktiver oder restriktiver Ventilationsstörungen. Der Schweregrad einer obstruktiven Ventilationsstörung wird durch die Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) und den Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC) ermittelt. Eine obstruktive Ventilationsstörung liegt nach GOLD-Kriterien bei einem Tiffeneau-Index unterhalb von 70% vor. Dieser Wert ist jedoch altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter ab, was durch einen strikten Trennwert von 70% nicht adäquat abgebildet wird. Um dies mit zu berücksichtigen, wird empfohlen, eine Obstruktion dann anzunehmen, wenn der Tiffeneau-Index unterhalb des 5. Perzentils liegt. Von einer restriktiven Ventilationsstörung wird gesprochen, wenn die totale Lungenkapazität (TLC) sowie die Vitalkapazität (VC) reduziert sind. Die Vitalkapazität beschreibt das maximale Atemvolumen, das nach einer vollständigen Inspiration ausgeatmet werden kann, und stellt somit die Differenz zwischen totaler Lungenkapazität und Residualvolumen dar. Bei einer restriktiven Ventilationsstörung kann der Tiffeneau-Index normal oder erhöht sein (Criée *u. a.*, 2024).

1.5 Zielsetzung

Mit seiner Vielfalt an Symptomen und Verläufen stellt das Post-Covid-Syndrom eine Herausforderung für die Medizin und das Gesundheitssystem dar. Bislang ist der genaue Pathomechanismus hinter der Symptompersistenz nicht ausreichend erfasst. Dabei reichen die Erklärungsansätze für die Pathogenese von Organdysfunktion bis hin zu neuromuskulären, psychosomatischen und/oder psychosozialen Einschränkungen. Zur Entwicklung potenzieller Therapieansätze für Betroffene, ist es essenziell, die Pathomechanismen hinter der Beschwerdepersistenz zu verstehen. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien, welche mögliche Einschränkungen einzelner Bereiche des kardiopulmonalen Systems untersuchten, beinhaltet diese Studie ein multiparametrisches und longitudinales Vorgehen. Ziel dieser Arbeit ist die umfangreiche Quantifizierung kardiopulmonaler Funktionseinschränkungen nach überstandener COVID-Infektion, sowie die Beobachtung ihrer dynamischen Entwicklung im zeitlichen Verlauf. Darüber hinaus sollen funktionale Einschränkungen des kardiopulmonalen Systems mit subjektiven Beschwerden und der Symptomlast der Betroffenen verglichen werden.

In diesem Rahmen sollen folgende Fragen genauer erörtert werden:

1. Liegt eine messbare kardiopulmonale Funktionseinschränkung in Ruhe oder unter Belastung nach überstandener Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion vor?
2. Zeigen sich dynamische Veränderungen der kardiopulmonalen Funktion der Proband:innen im zeitlichen Verlauf?
3. Besteht eine Korrelation zwischen kardiopulmonalen Einschränkungen und der Lebensqualität der Betroffenen?

Zur Klärung dieser Fragen sollen im Rahmen des multiparametrischen Vorgehens mittels Lungensonographie mögliche strukturelle Veränderungen des Lungenparenchyms erfasst werden. Die Bodyplethysmographie quantifiziert ventilatorische Funktionseinschränkungen in Ruhe. Mögliche kardiale Funktionseinschränkungen werden mit Hilfe der Echokardiographie untersucht. Mittels Spiroergometrie wird die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit unter Belastung quantifiziert. Die Einschätzung der Lebensqualität der Betroffenen wird mit Hilfe der EQ-5D-VAS-Skala durchgeführt.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive monozentrische Beobachtungsstudie konzipiert. Es erfolgte der Einschluss von Patient:innen mit Post-Covid-Syndrom zur kardiopulmonalen Verlaufsuntersuchung im Zeitraum vom 1. März 2020 bis 1. Mai 2021. Im Rahmen der Studie wurden Follow-up-Untersuchungen im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten nach ausgeheilter Infektion durchgeführt. Die Erfassung kardiopulmonaler Einschränkungen erfolgte durch Spiroergometrie, Bodyplethysmographie, Lungensonographie und Echokardiographie. Ergänzend wurden je nach Indikation weitere Untersuchungen wie Thorax-Röntgen, Thorax-CT oder Herz-MRT durchgeführt. Die Erfassung der Lebensqualität und subjektiver Einschränkungen der Patient:innen erfolgte anamnestisch mithilfe des EQ-5D-VAS Fragebogens.

2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt eine bereits durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion, unabhängig von Vorerkrankungen, sowie die Zustimmung der Patient:innen zur Datenerhebung im Rahmen der Studie. Ausgeschlossen wurden Minderjährige sowie Patient:innen, die nicht in der Lage waren, ihre Zustimmung zu erteilen.

2.1.2 Ethik

Die Patient:innen wurden ausführlich über die Studie und die Verwendung ihrer Daten aufgeklärt und erteilten ihr Einverständnis zur Verwendung der erhobenen Daten innerhalb der Biobank des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). Weiterhin erfolgte die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (AZ der Ethikkommission 58/15). Die Studie wurde gemäß den geltenden Bestimmungen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Spiroergometrie

Die Untersuchung der Proband:innen erfolgte in Halbrückenlage. Nach Einnahme der Position und Fixierung der Füße mittels Klettverschlüsse auf den Pedalen des Fahrradergometers, wurden die Proband:innen zur spirometrischen Messung gebeten, über eine luftdicht aufliegende Maske ein- und auszuatmen. Für die kapilläre Blutgas-Entnahme wurde das Ohrläppchen zur Verbesserung der Durchblutung mit Finalgon®-Salbe eingerieben. Gleichzeitig erfolgte die Anlage einer Blutdruckmanschette für die nichtinvasive Blutdruckmessung am Oberarm und Elektroden wurden zur kontinuierlichen EKG-Messung angebracht. Nach einer Eingewöhnungsphase von zwei Minuten ohne Belastung erfolgte die erste Messung, bestehend aus EKG-Aufzeichnung, Blutdruckmessung und kapillärer Blutgasanalyse zur Erhebung der Ausgangswerte. Anschließend wurde die Belastungsphase mit einem Widerstand von 10 bis 30 Watt begonnen und im Rahmen des Stufenprotokolls in Abstand von ein bis zwei Minuten, je nach voraussichtlicher Belastbarkeit der Proband:innen, um weitere 10 bis 30 Watt erhöht, bis die maximal tolerierbare Belastungsstufe erreicht wurde. Die Proband:innen wurden angewiesen, während der gesamten Belastungsphase auf dem Fahrradergometer eine Drehzahl von 50 bis 60 Umdrehungen pro Minute aufrechtzuhalten. Nach Beendigung der Belastungsphase erfolgte eine weitere kontinuierliche Erhebung der Vitalparameter über einen Zeitraum von acht Minuten. Die nichtinvasive Blutdruckmessung erfolgte in Zweiminutenintervallen während der gesamten Untersuchung. Die kapillären Blutgasanalysen erfolgten vor Belastungsbeginn, bei maximaler Belastung und nach Beendigung der Belastung. Die spiroergometrisch erhobenen Parameter wurden in 30-Sekundenintervallen aufgezeichnet.

Folgende Abbruchkriterien wurden eingehalten:

- EKG-Veränderungen wie Rhythmusstörungen oder Ischämiezeichen
- Systolischer Blutdruckanstieg über 230 mmHg
- Diastolischer Blutdruckanstieg über 120 mmHg
- Blutdruckabfall
- Subjektive Beschwerden der Proband:innen
 - Starke Dyspnoe
 - Schwindel, Übelkeit, Angst oder Panik
 - Angina pectoris

- Nicht tolerable Schmerzen
- Proband:innen-wunsch

Zur Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit wurden unter anderem die errechnete prozentuale Herzfrequenzreserve (HRR), der maximale Sauerstoffpuls (max O₂ Puls), die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max), die maximale alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂max), die Minutenventilation (VE) und die Kohlenstoffdioxidabgabe (VCO₂), sowie die daraus errechnete VE/VCO₂-slope als primäre Zielparameter erhoben.

2.3 Lungensonographie und Echokardiographie

Die Lungensonographie erfolgte bei allen Patient:innen zur Erfassung möglicher struktureller Lungenveränderungen, wobei 41 Personen zusätzlich eine Echokardiographie erhielten. Zur Untersuchung der Proband:innen wurden die Ultraschallgeräte Vivid E9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) und EPIQ 7G Elite von Philips (Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet. Die sonographische Untersuchung der Lunge erfolgte unter standardisierten Bedingungen in sitzender Position nach dem F-LUS-Protokoll (Laursen *u. a.*, 2013). Die lungensonographische Untersuchung erfolgte mit der Konvexschallsonde beidseits über die interkostalen Schallfenster ventral, und lateral in je zwei bzw. dorsal in drei Feldern. Anschließend nahmen die Patient:innen zur echokardiographischen Untersuchung eine Linksseitenlage ein. Diese erfolgte unter simultaner EKG-Ableitung und wurde mit der Sektorschallsonde durchgeführt. Als Zielparameter zur Evaluation von Lungengerüstveränderungen diente die Anzahl der B-lines pro Schallfenster. Es erfolgte die semiquantitative Einteilung in vier Kategorien mit 0: Normalbefund, 1: leichte Zunahme der B-lines, 2: mittlere Zunahme der B-lines, 3: ausgeprägte Zunahme der B-lines, sowie 4: Atelektase(n).

Zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion wurden über die M-Mode-Funktion die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) und mittels CW-Doppler der sPAP und das daraus resultierende TAPSE/sPAP-Verhältnis bestimmt. Es erfolgte außerdem die Erhebung des longitudinalen rechtsventrikulären Strain. Die mittels 3D-Echokardiographie bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die linksventrikuläre Strain-Analyse dienten als Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion. Zur Bestimmung der Vorhoffunktion erfolgte die Erhebung des linksatrialen

Volumenindex und die links- sowie rechtsatriale Strainanalyse. Zur linksventrikulären diastolischen Funktionsbestimmung wurde die E/e'_{avg} -Ratio bestimmt.

2.4 Bodyplethysmographie

Die Lungenfunktionstestung erfolgte mittels Bodyplethysmograph MasterScreen™ der Firma CareFusion (Höchberg, Deutschland). Die Untersuchungen erfolgten gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Criée u. a., 2024). Hierzu wurden die Proband:innen gebeten, in der luftdicht abgeschlossenen Kabine eine aufrecht sitzende Position einzunehmen und durch das Mundstück zu atmen. Anschließend wurden nach einer Eingewöhnungsphase die Messungen begonnen. Zur Ermittlung einer obstruktiven Ventilationsstörung erfolgte die Bestimmung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) und des Tiffeneau-Indexes (FEV1/FVC). Zur Erfassung einer restriktiven Ventilationsstörung diente die totale Lungenkapazität (TLC). Die Bestimmung der Diffusionskapazität erfolgte mit Hilfe des Transferfaktors für Kohlenstoffmonoxid (DLCO), die auch als Transferkoeffizient in Relation zum Alveolarvolumen angegeben wurde (DLCO/VA).

2.5 Quantifizierung der Lebensqualität der Proband:innen

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde zu den jeweiligen Untersuchungsintervallen der EQ-5D-VAS-Wert verwendet. Die Proband:innen wurden dabei gebeten, ihren Allgemeinzustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zu bewerten, wobei 0 gleichbedeutend mit dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 gleichbedeutend mit dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand ist. Zum Vergleich wurde der Normwert in der deutschen Bevölkerung für Personen im Alter von 55 bis 64 Jahren herangezogen.

2.6 Statistische Auswertung

Zur anonymisierten und tabellarischen Datensammlung wurde die Software Microsoft Excel (Version 16.58) der Firma Microsoft verwendet. Für die statistische Auswertung wurde die Software JASP (Version 0.16.1) verwendet. Es erfolgte die Gruppierung der Daten nach Untersuchungsintervallen und Behandlungsmodus. Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte Daten wurden als Median [Interquartilabstand] dargestellt. Korrelationsanalysen erfolgten nach Spearman. Paarweise Vergleiche von Parametern erfolgten bei

normalverteilten Parametern mittels T-Test und bei nicht-normalverteilten Parametern mittels Mann-Whitney-U-Test. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte im Zeitraum vom 1. März 2020 bis zum 01. Mai 2021 nach aktiver Infektion mit positivem SARS-CoV-2-PCR-Nachweis. Im Verlauf wurden 92 Patient:innen untersucht, von denen 21 die Teilnahme an der Studie ablehnten. Eingeschlossen wurden insgesamt 71 Patient:innen, unter denen 22 Personen ambulant, 24 Personen normalstationär sowie 25 Personen intensivstationär behandelt worden sind. Von den intensivstationär behandelten Patient:innen benötigten 13 Personen eine invasive Beatmung (Intubation oder Tracheotomie) und 8 Personen eine nicht-invasive Beatmung (Tabelle 1). Zur initialen Untersuchung nach drei Monaten erschienen 49 Patient:innen. Nach sechs Monaten nahmen 59 Patient:innen an der Follow-up-Untersuchung teil. Zur letzten Untersuchung zwölf Monate nach Infektion betrug die Anzahl der Patient:innen 22 (Abbildung 4). Von den eingeschlossenen Proband:innen waren 46 Personen männlich (65%, Tabelle 1). Das Durchschnittsalter der Proband:innen lag bei $56 \pm 12,4$ Jahren bei einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von $27,5 \pm 3,2$ kg/m². Die häufigste Vorerkrankung war Diabetes mellitus.

	Akutphase	3 Mo. Follow up	6 Mo. Follow up	12 Mo. Follow up
Anzahl der Patienten:		n=49	n=59	n=22
Anzahl der Untersuchungen:		Echo: 34 LUS: 31 CPET: 29 LuFu: 46	Echo: 53 LUS: 52 CPET: 45 LuFu: 59	Echo: 19 LUS: 18 CPET: 20 LuFu: 22

Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Anzahl der Probanden	71		
Mittleres Alter	56	± 12,4 Jahre	
Mittleres BMI	27,5	± 3,2 kg/m ²	
Geschlecht		Initiale Behandlungsart	Anzahl
Weiblich:	25	Ambulant (WHO 1-3):	22
Männlich:	46	Normalstationär (WHO 4-5):	24
		Intensivstationär (WHO 6-9):	25
Symptome	in %	Vorerkrankungen	
Dyspnoe:	39	Diabetes mellitus:	9
Fatigue:	26	COPD:	3
Brustschmerzen:	17	Chron. Nierenerkrankung:	2
Neuro. Beschwerden:	14	Chron. Lebererkrankung:	1
Geschmacksstörung:	12	Chron. Herzinsuffizienz:	1
Haarausfall:	6	Z.n. Myokardinfarkt:	1
Schnelle Ermüdung:	4	pAVK:	1
Andere:	14	Kollagenose:	2
		Z.n. CVA/TIA:	4
		Malignom:	5
		Leukämie:	1

Tabelle 1: Patient:innen-Daten

In der Studie gaben 91% der Befragten die Persistenz oder das erneute Auftreten mindestens eines Symptoms an. Die am häufigsten vorkommenden Symptome waren Belastungsdyspnoe (39%), Fatigue (26%) und Brustschmerzen (17%).

3.1 Lungensonographie und Echokardiographie

Zur Detektion einer Lungenparenchymveränderung erfolgte die Darstellung der B-lines in der Lungensonographie sowie die Auswertung nach dem oben beschriebenen semiquantitativen Vorgehen. Bei allen Patient:innen, die innerhalb der ersten sechs Wochen (n = 10) nach Infektion untersucht wurden, konnte ein vermehrtes Vorkommen von B-lines festgestellt werden (Daten nicht aufgeführt). Bei den Untersuchungen innerhalb der ersten drei, sechs und zwölf Monate nach Infektion war der Anteil der Patient:innen mit höhergradigem Vorkommen an B-lines sinkend (Abbildung 5A). Während innerhalb der ersten sechs Monate noch einige Patient:innen eine ausgeprägte Zunahme an B-lines aufwiesen (jeweils zwei Personen nach drei und sechs Monaten), zeigte keiner der nach zwölf Monaten untersuchten Patient:innen mehr eine ausgeprägte Zunahme der B-lines (Abbildung 5A). Die Abnahme der B-lines-Ausprägung im Verlauf war nicht signifikant ($\chi^2 = 11,05$; p = 0,09).

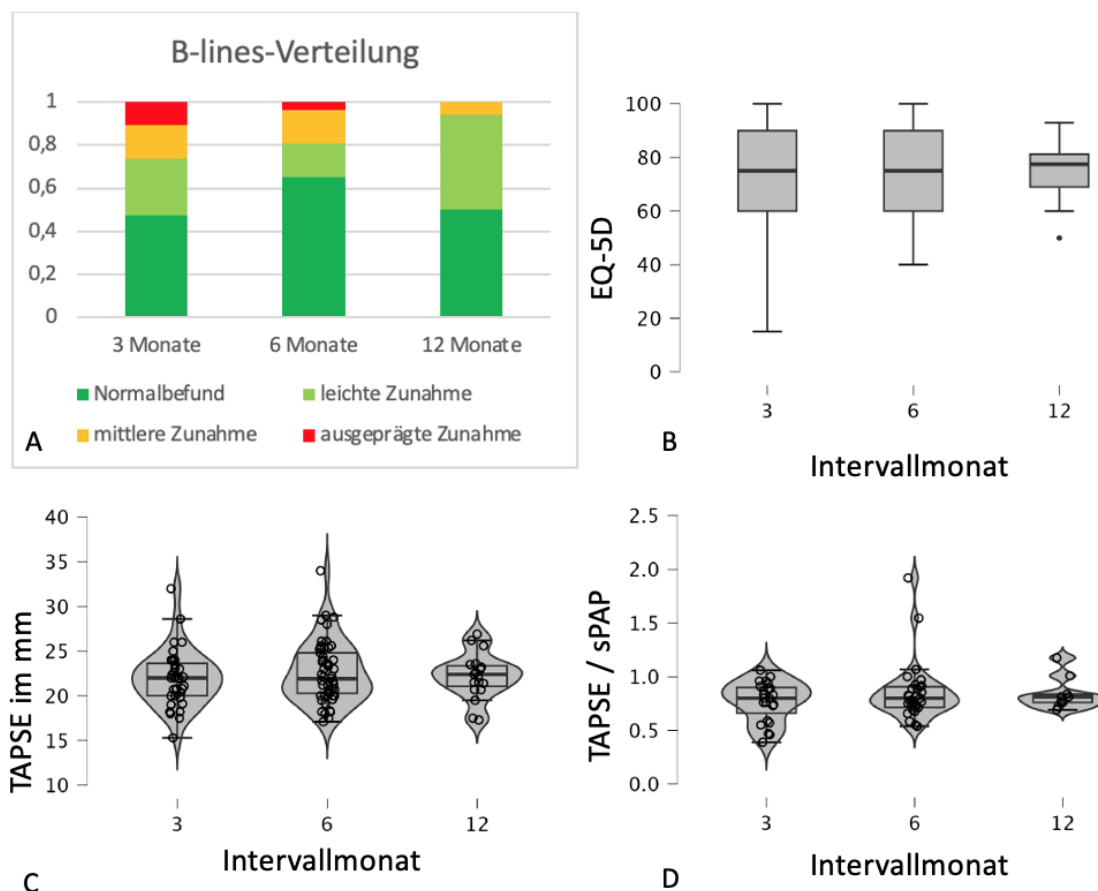


Abbildung 5: A: B-lines-Ausprägungsmuster. B: Angegebene Lebensqualität der Befragten. C: TAPSE-Verteilungsmuster. D: TAPSE/sPAP-Verteilungsmuster

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	p _{3 vs.6}	p _{3 vs.12}	p _{6 vs.12}
TAPSE [mm]	21,97 ± 3,19	22,65 ± 3,33	22,17 ± 2,87	0,35	0,79	0,53
TAPSE/sPAP [mm/mmHg]	0,77 ± 0,19	0,87 ± 0,29	0,82 ± 0,15	0,17	0,46	0,43
LVEF [%]	57,91 ± 3,96	58,07 ± 4,71	58,00 ± 4,80	0,92	0,97	0,97
LAVI [ml/m ²]	28,78 ± 10,53	25,88 ± 6,04	24,00 ± 7,00	0,45	0,41	0,70
MV E/e'avg	8,91 ± 1,90	9,67 ± 3,02	7,76 ± 2,01	0,39	0,27	0,07
LV GLS [%]	- 21,35 ± 2,74	- 23,14 ± 4,35	- 21,53 ± 1,66	0,12	0,88	0,19
RV GLS [%]	- 22,68 ± 4,14	- 23,30 ± 4,59	- 22,85 ± 5,60	0,67	0,96	0,89
LA Cond. [%]	- 20,88 ± 12,76	- 24,99 ± 7,38	- 23,10 ± 5,08	0,31	0,63	0,54
LA Kont. [%]	- 20,10 ± 5,96	- 19,21 ± 9,99	- 23,00 ± 9,43	0,73	0,59	0,50
LA Res. [%]	- 40,97 ± 16,44	- 45,44 ± 14,50	- 46,13 ± 10,63	0,42	0,49	0,91
RA Cond. [%]	- 23,76 ± 12,80	- 28,33 ± 10,02	- 28,08 ± 9,72	0,33	0,52	0,96
RA Kont. [%]	- 18,35 ± 13,27	- 15,13 ± 8,98	- 18,15 ± 6,73	0,49	0,97	0,46
RA Res. [%]	- 42,12 ± 20,31	- 43,45 ± 11,55	- 46,23 ± 7,95	0,85	0,60	0,57
RA ESA [cm ²]	12,52 ± 4,17	12,67 ± 3,29	12,81 ± 3,53	0,84	0,76	0,88

Tabelle 2 Ergebnisse der Echokardiographie

In der Echokardiographie zeigten sich keine Einschränkungen der systolischen linksventrikulären Funktion. Im Mittel war die LVEF mit $57,9 \pm 3,9\%$ nach drei Monaten, $58,1 \pm 4,7\%$ nach sechs Monaten und $58,0 \pm 4,8\%$ nach zwölf Monaten normwertig. Entsprechendes zeigte sich auch für den LV-Strain mit $-21,4 \pm 2,7\%$ nach drei, $-23,1 \pm 4,4\%$ nach sechs und $-21,5 \pm 1,7\%$ nach zwölf Monaten (Tabelle 2) (Normwert $< -18,9 \pm 2,5\%$ (Takigiku u. a., 2012)). Der LAVI betrug im Mittel $28,8 \pm 10,5 \text{ ml/m}^2$ nach drei Monaten, $25,9 \pm 6,0 \text{ ml/m}^2$ nach sechs und $24,0 \pm 7,0 \text{ ml/m}^2$ nach zwölf Monaten und zeigte sich in der zugrundeliegenden Studienpopulation grundsätzlich normwertig (Normwert $< 34 \text{ ml/m}^2$) (Tabelle 2). Die linksatriale Strainanalyse zeigte im Mittel sowohl für die Conduitphase, als auch für die Kontraktions- und für die Reservoirphase nach drei, sechs und zwölf Monaten keine relevante Reduktion (Tabelle 2). Auch die ermittelte MV E/e'_{avg} -Ratio war zu allen Zeitpunkten im Bereich der Norm (Tabelle 2) (Pathan u. a., 2017). Alle gemessenen und errechneten diastolischen und systolischen linkskardialen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Änderungen über die Zeit der Untersuchungsintervalle (Tabelle 2). Auch rechtsventrikulär zeigten sich bei den untersuchten Patient:innen ($n=66$) keine relevanten Einschränkungen oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen (Tabelle 2, Abbildung 5 C). Die TAPSE zeigte nach drei ($22,0 \pm 3,2 \text{ mm}$), sechs ($22,7 \pm 3,3 \text{ mm}$) und zwölf Monaten ($22,2 \pm 2,9 \text{ mm}$) keine pathologische Reduktion oder statistisch signifikante Veränderung auf ($p=0,35$ drei versus sechs Monate, $p = 0,53$ sechs versus zwölf Monate und $p = 0,79$ drei versus zwölf Monate; Normwert $> 15 \text{ mm}$). Selbiges zeigte sich auch beim TAPSE/sPAP-Verhältnis mit $0,8 \pm 0,2 \text{ mm/mmHg}$ nach drei Monaten, $0,9 \pm 0,3 \text{ mm/mmHg}$ nach sechs Monaten ($p=0,17$ sechs versus drei Monate) und $0,8 \pm 0,2 \text{ mm/mmHg}$ nach zwölf Monaten ($p=0,43$ zwölf versus sechs Monate; $p=0,46$ zwölf versus drei Monate; Normwert $> 0,36 \text{ mm/mmHg}$) (Tabelle 2, Abbildung 5 D). Die rechtsventrikuläre Strainanalyse zeigte im Untersuchungsintervall nach drei Monaten einen Mittelwert für die GLS von $-22,7 \pm 4,1\%$. Nach sechs Monaten betrug der Wert durchschnittlich $-23,3 \pm 4,6\%$. Auch nach zwölf Monaten war der Mittelwert mit $-22,9 \pm 5,6\%$ weiterhin im Bereich der Norm (Tabelle 2) (Normwert bezogen auf das verwendete Ultraschallgerät $-26 \pm 4,0\%$) (Fine u. a., 2015). Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messintervallen (Tabelle 2). Auf rechtsatrialer Ebene erfolgte die Strainanalyse analog zum linken Atrium. Auch hier waren alle erfassten

Werte über die Messintervalle hinweg im Rahmen der Norm und ohne statistisch signifikante Unterschiede. Selbiges gilt für die rechtsatriale endsystolische Fläche (RA ESA) (Tabelle 2).

3.2 Lebensqualität

Drei Monate nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion betrug der EQ-5D-VAS-Wert zur Erhebung der Lebensqualität 75 [60;90] (n=30). Nach sechs Monaten betrug der Median weiterhin 75 [70;90] (n=41). Nach zwölf Monaten kam es zu keiner relevanten Veränderung mit 77,5 [69;81,3] (n=16) (Abbildung 5 B). Im direkten Vergleich zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität sechs Monate nach SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zum vorausgegangenen Untersuchungsintervall nach drei Monaten ($p = 0,96$). Im Vergleich der Untersuchungsintervalle nach sechs versus zwölf Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,77$; $p = 0,78$ für drei versus zwölf Monate). Proband:innen, die initial stationär behandelt wurden, zeigten mit einem Median von 80 [71,3;90] Punkten, über den gesamten Studienzeitraum und bezogen auf die Schwere der akuten Erkrankung, die höchste Lebensqualität. Ambulant behandelte Patient:innen wiesen einen EQ-5D Medianwert von 75 [50;80] auf, während die initial intensivmedizinisch behandelten Patient:innen im Median den niedrigsten Wert mit 70 [60;90] Punkten angaben. Dabei zeigte sich nur zwischen ambulant und stationär behandelten Patient:innen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,03$). Zwischen den stationär und intensivmedizinisch behandelten Patient:innen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,13$) (Tabelle 4).

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	p _{3 vs.6}	p _{3 vs.12}	p _{6 vs.12}
HRR [%]	28,3 ±17,4	24,8 ±17,8	23,3 ±13,2	0,278	0,36	0,926
O ₂ -Puls _{max} [%]	90,4 [79,1;102,1]	97,1 [85,8;114,1]	102,5 [86,3;113,8]	0,148	0,099	0,831
VO _{2 max} [%]	74,9 ±18,5	82,0 ±18,9	80,8 ±18,8	0,106	0,163	0,881
VECO _{2s}	31,2 ±5,2	29,1 ±4,3	28,9 ±5,6	0,058	0,132	0,805
Atemreserve [%]	43,8 ±16,4	42,4 ±17,6	45,5 ±11,4	0,982	0,608	0,712
AaDO _{2 max} [mmHg]	28,8 [16,2;34,5]	22,3 [14,8;26,7]	23,0 [17,4;31,1]	0,107	0,679	0,459

Tabelle 3 Ergebnisse der CPET

	Ambulant (A)	Stationär (S)	Intensiv (I)	p_{A vs. S}	p_{A vs. I}	p_{S vs. I}
VO _{2 max} [%]	84,6 ±18,9	84,8 ±17,8	64,9 ±13,1	0,98	<0,01	<0,01
VECO _{2s}	28,1 ±3,5	30,4 ±4,4	31,2 ±6,5	0,03	0,04	0,61
AaDO _{2 max} [mmHg]	20,0 [12,3;30,3]	24,4 [16,5;29,9]	27,1 [22,4;40,7]	0,39	<0,01	0,02
HRR [%]	22,0 ±21,0	22,4 ±10,5	33,2 ±12,1	0,92	0,01	<0,01
DLCO _c [%]	75,1 ±10,0	68,6 ±17,7	57,6 ±15,9	0,06	<0,01	<0,01
EQ-5D	75 [50;80]	80 [71,25;90]	70 [60;90]	0,03	0,54	0,13

Tabelle 4 Einteilung der erhobenen Untersuchungsparameter nach Initialaufenthalt

3.3 Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung

Insgesamt wurden 94 kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen über alle Untersuchungsintervalle hinweg durchgeführt. Während der ersten drei Monate (n=29) war bei 22 Proband:innen (76%) eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2 \text{ max}$) von weniger als 85% des Sollwertes messbar. Nach sechs Monaten zeigten noch 58% der Untersuchten eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme (n=45). Nach zwölf Monaten zeigte sich weiterhin bei 11 Proband:innen (55%) eine Persistenz der reduzierten maximalen Sauerstoffaufnahme (n = 20) (Abbildung 6 A). Die maximale Sauerstoffaufnahme betrug nach drei Monaten im Mittel $74,9 \pm 18,5\%$ und lag nach sechs Monaten bei $82,0 \pm 18,9\%$; (p = 0,11 sechs versus drei Monaten). Nach zwölf Monaten war der Wert weitestgehend mit $80,8 \pm 18,8\%$ (p = 0,88 zwölf versus sechs Monate; p = 0,16 zwölf versus drei Monate) konstant geblieben (Abbildung 7 A).

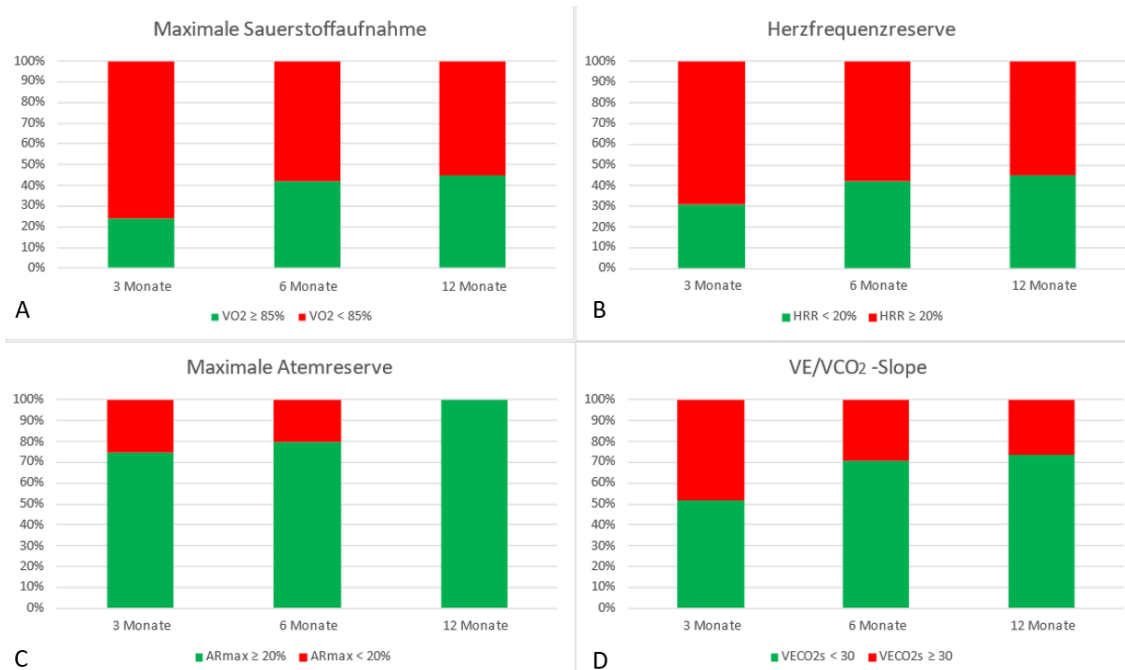


Abbildung 6: Verhältnis von pathologischen zu normalen Werten im Verlauf für A: Max. Sauerstoffaufnahme. B: Max. Herzfrequenzreserve. C: Max. Atemreserve. D: VECO2s

Die Herzfrequenzreserve (HRR) unter maximaler Belastung war bei 20 Proband:innen (69,0%) nach 3 Monaten mit einem Wert von über 20% erhöht. Nach sechs Monaten wiesen weiterhin 26 Proband:innen (57,8%) und nach 12 Monaten weiterhin 11 Proband:innen (55,0%) eine erhöhte Herzfrequenzreserve (Abbildung 6 B). Zwischen den jeweiligen Erhebungsintervallen zeigte sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,28$ für drei versus sechs Monate; $p = 0,93$ für sechs versus zwölf Monate; $p = 0,36$ für drei versus zwölf Monate) (Abbildung 7 E).

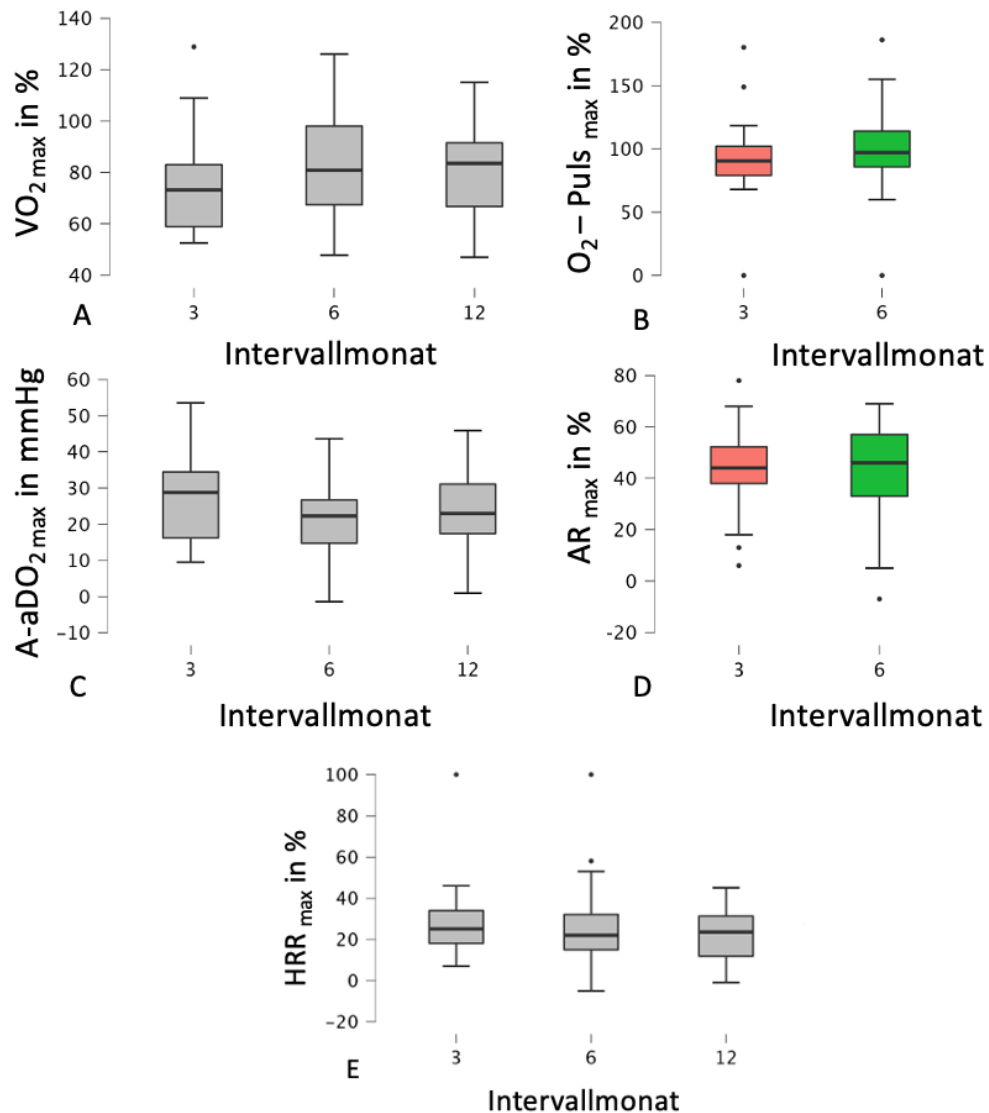


Abbildung 7: Darstellung der erhobenen Mittelwerte im Verlauf für A: Max. Sauerstoffaufnahme. B: Max. Sauerstoffpuls. C: Max. alveolo-arterieller Sauerstoffgradient. D: Max. Atemreserve. E: Max. Herzfrequenzreserve

Die VE/VCO₂-Slope (VECO₂s) wies bei einigen Proband:innen einen pathologisch erhöhten Wert auf (Abbildung 6 D). So zeigten 13 (48,2%) der Patient:innen drei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion einen erhöhten Wert von >30. Nach sechs Monaten betrug der Anteil der Patient:innen mit erhöhtem VE/VCO₂-Slope noch 29,3 % (12 Personen). Auch bei der Untersuchung nach zwölf Monaten wiesen noch 5 Patient:innen (26,3%) weiterhin eine erhöhte VE/VCO₂-Slope auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Erhebungsintervallen lag nicht vor (p = 0,06 für drei versus sechs Monate; p = 0,81 für sechs versus zwölf Monate; p = 0,13 für drei versus zwölf Monate).

Der Mittelwert für die Atemreserve (AR) lag bei $43,8 \pm 16,4\%$ im Dreimonatsintervall, $42,4 \pm 17,6\%$ im Sechs- und $45,5 \pm 11,4\%$ im Zwölfmonatsintervall (Abbildung 7 D). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den jeweiligen Untersuchungsintervallen nicht ($p = 0,98$ für drei versus sechs Monate; $p = 0,71$ für sechs versus zwölf Monate; $p = 0,61$ für drei versus zwölf Monate). Der prozentuale Anteil der Proband:innen mit reduzierter Atemreserve (unter 20,0% bei maximaler Belastung) lag im Dreimonatsintervall bei sieben Proband:innen (24,1%) vor. Nach sechs Monaten waren es noch 20,0% der untersuchten Patient:innen ($n = 36$). Im Zwölfmonatsintervall lag der Mittelwert der Atemreserve bei allen Proband:innen oberhalb von 20% ($n = 20$) (Abbildung 6 C). Der Anteil der Patient:innen mit einem erhöhten alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten (A-aDO₂max) änderte sich im Verlauf der Studie nicht (Abbildung 7 C). Im Median lag der AaDO₂max-Wert bei den Proband:innen nach drei Monaten mit 28,8 [16,2;34,5] mmHg, nach sechs Monaten mit 22,3 [14,8;26,7] mmHg und nach zwölf Monaten mit 23,0 [17,4;31,1] mmHg unterhalb der pathologischen Grenze von 35 mmHg und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsintervallen ($p = 0,11$ für drei versus sechs Monate; $p = 0,46$ für sechs versus zwölf Monate; $p = 0,68$ für drei versus zwölf Monate). Der erreichte Sauerstoffpuls zeigte sich über alle Untersuchungsintervalle hinweg normwertig mit Medianwerten von jeweils 90,4% [79,1;102,1] im Drei-, 97,1% [85,8;114,1] im Sechs- und 102,5% [86,3;113,8] im Zwölfmonatsintervall bezogen auf den Referenzwert ($p = 0,15$ für drei versus sechs Monate; $p = 0,83$ für sechs versus zwölf Monate; $p = 0,1$ für drei versus zwölf Monate) (Abbildung 7 B).

Die Stratifizierung der Patient:innen nach Behandlungsmodus (ambulant, stationär, intensivmedizinisch) zeigte, dass die Schwere der kardiopulmonalen Leistungsminderung gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO₂max) bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen ausgeprägter war (Tabelle 4). Dabei waren die Abweichungen der VO₂ max, DLCO, AaDO₂ max und HRR zwischen intensivstationär behandelten und ambulant oder normalstationär behandelten Patient:innen statistisch signifikant (Tabelle 4).

3.4 Bodyplethysmographie

Mit einem Tiffeneau-Pinelli-Index $>70\%$ und einem normwertigen FEV_1 bei einem Großteil der Proband:innen über alle Untersuchungsintervalle hinweg, ergab sich kein Hinweis auf neu aufgetretene obstruktive Ventilationsstörungen nach stattgefundener SARS-CoV-2-Infektion (Abbildung 8 A und C). 8 Proband:innen, darunter zwei mit bekannter COPD, ein/e Proband:in mit bestehendem Nikotinabusus sowie ein/e Proband:in mit Asthma bronchiale, wiesen einen verringerten Tiffeneau-Pinelli-Index auf. Die TLC war nach drei Monaten mit 87% des Sollwertes leicht reduziert. Im weiteren Verlauf normalisierte sich der Wert im Median mit 95% des Sollwertes (Abbildung 8 B).

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	p _{3 vs.6}	p _{3 vs.12}	p _{6 vs.12}
FEV1 [%]	87,6 $\pm$ 21,3	94 $\pm$ 19,2	94 $\pm$ 12,0	0,33	0,15	0,64
TLC [%]	87,0 [79,0;102,0]	95,5 [85,0;106,4]	95,6 [89,5;101,5]	0,05	0,11	0,89
Tiffeneau-Index [%]	80,4 [76,5;85,9]	79,2 [74,6;85,3]	78,4 [72,8;81,2]	0,29	0,05	0,29
DLCO _c [%]	63,1 $\pm$ 16,5	69,7 $\pm$ 14,9	68,0 $\pm$ 13,7	0,05	0,24	0,46

Tabelle 5 Ergebnisse der Lungenfunktionstestung

Nach drei Monaten wiesen 10 Proband:innen (36%) eine mittelgradige Diffusionsstörung auf. Auch nach sechs sowie zwölf Monaten war bei jeweils 11 Personen (21%) sowie 6 Proband:innen (28%) eine mittelgradige Diffusionsstörung festzustellen (Abbildung 8 D). Der Mittelwert der Diffusionskapazität betrug nach drei Monaten 63,1 $\pm$ 16,5%. Auch nach sechs und zwölf Monaten war das Ergebnis durchschnittlich 69,7 $\pm$ 14,9% und 68,0 $\pm$ 13,7% weiterhin reduziert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Messintervallen konnte nicht nachgewiesen werden (p = 0,05 für drei versus sechs Monate; p = 0,46 für sechs versus zwölf Monate; p = 0,24 für drei versus zwölf Monate).

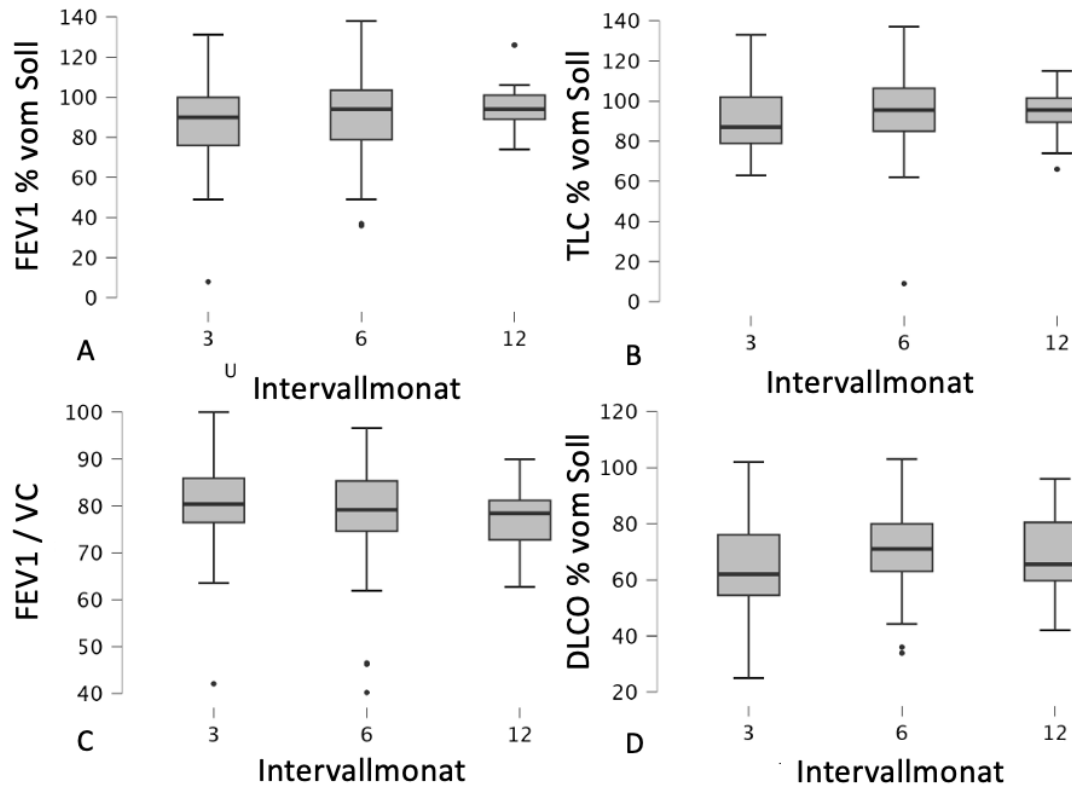


Abbildung 8: Darstellung der erhobenen und auf den Sollwert bezogenen Mittelwerte im Verlauf für A: Einsekundenkapazität. B: Totale Lungenkapazität. C: Tiffeneau-Index. D: Diffusionskapazität.

3.5 Relation des Gesundheitszustandes zu klinischen Parametern

Die Korrelation zwischen dem Ausmaß an B-Linien und der DLCO zeigte sich statistisch signifikant (Spearman's $\rho = -0,472$, $p = 0,048$ nach drei Monaten, $\rho = -0,576$, $p < 0,01$ nach sechs Monaten sowie $\rho = -0,543$, $p = 0,02$ nach zwölf Monaten; Abbildung 9). Waren bei allen innerhalb von sechs Wochen nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion untersuchten Proband:innen B-lines in mindestens mittelgradiger Ausprägung (B-lines Score >1) vorhanden, konnte bereits nach drei Monaten nur noch bei 31% der Untersuchten und nach zwölf Monaten bei noch lediglich 6% ein mindestens mittelgradig ausgeprägtes B-Linien-Profil dargestellt werden (Abbildung 5A).

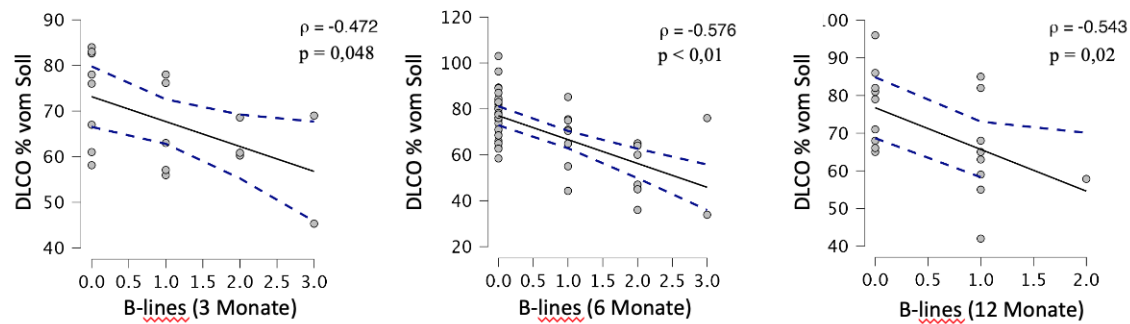


Abbildung 9: Korrelation zwischen B-lines und Diffusionskapazität im Verlauf

Im Vergleich dazu blieben die gemessenen DLCO-Werte weitgehend unverändert. Die Korrelation zwischen VECO₂s und DLCO war hochsignifikant ($\rho = -0,393$, $p < 0,01$; Abbildung 10 F). Die spiroergometrisch und bodyplethysmographisch erfassten Funktionsparameter hingegen wiesen keinen relevanten statistischen Zusammenhang mit der Lebensqualität der Betroffenen auf. So waren keine signifikanten Korrelationen zwischen den angegebenen EQ-5D-VAS-Werten und der maximalen Sauerstoffaufnahme ($p = 0,41$), des VECO₂-slope ($p = 0,61$), der maximalen Herzfrequenzreserve ($p = 0,19$) oder des alveolo-arteriellen Druckgradienten ($p = 0,49$) festzustellen. Auch die Diffusionskapazität nach DLCO zeigte keine statistisch relevante Korrelation zur Lebensqualität nach EQ-5D ($p = 0,06$) (Abbildung 10E).

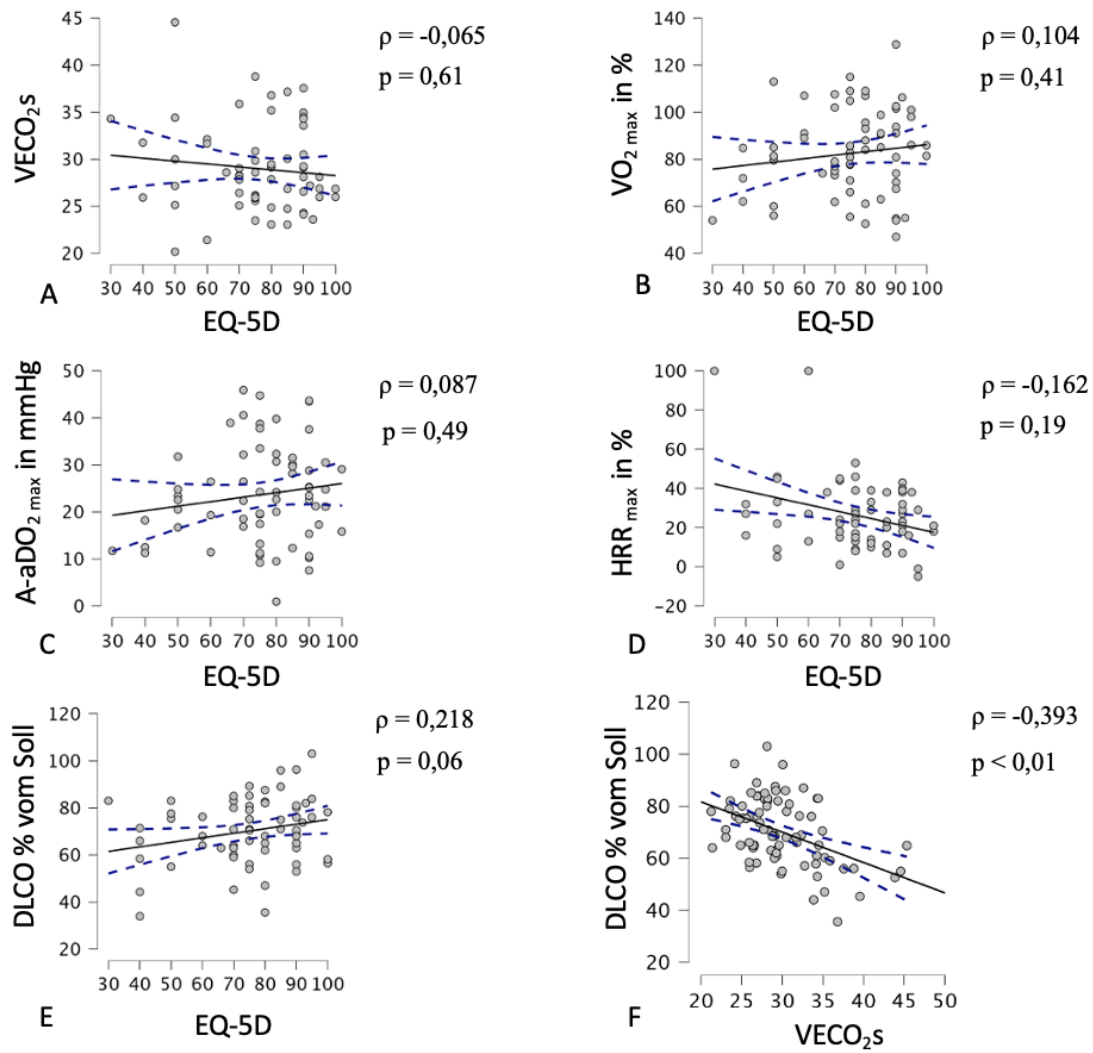


Abbildung 10: Korrelation zwischen Lebensqualität und kardiopulmonalen Funktionsparametern

4 Diskussion

Obwohl das Post-Covid-Syndrom seit mehreren Jahren beschrieben wird, ist seine genaue Pathogenese weiterhin unzureichend verstanden. Betroffene leiden unter vielfältigen, organübergreifenden und teils persistierenden Symptomen. Diese führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie zu verminderter Erwerbsfähigkeit mit entsprechenden Folgen für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft. Diese Studie verfolgte einen neuen Ansatz, indem kardiopulmonale Einschränkungen multimodal mittels Echokardiographie, Lungensonographie, Spiroergometrie und Bodyplethysmographie über definierte Zeitintervalle nach überstandener SARS-CoV2-Infektion erfasst und in Beziehung zur Lebensqualität der Betroffenen gesetzt wurden. Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung des Kollektivs anhand der Versorgungsart (ambulant vs. stationär vs. intensivmedizinisch), um die Schwere der Akutphase der Infektion zu berücksichtigen.

Die am häufigsten auftretenden Beschwerden des Long-COVID- und des Post-COVID-Syndroms sind nach aktueller Studienlage Fatigue, Muskelschwäche, Dysgeusie/Anosmie und Belastungsdyspnoe (Kim *u. a.*, 2024). Die in dieser Arbeit erfasste Symptomverteilung zeigte Dyspnoe (39%) und Fatigue (26%) als die mit Abstand häufigsten persistierenden Beschwerden im Studienkollektiv. Die weiteren Symptome waren - mit abnehmender Häufigkeit - thorakale Beschwerden, neurologische Beschwerden, Geschmackstörungen, Haarausfall und schnelle Ermüdung (Tabelle 1). Diese Verteilung stimmt mit vorangegangenen Studien überein, wie beispielsweise einer der ersten Studien aus Wuhan aus dem Jahr 2020. Hier litten 76% der Patient:innen auch sechs Monate nach SARS-CoV-2-Infektion an Beschwerden wie Fatigue, Muskelschwäche, Schlafstörung, Depressionen und Angststörungen (C. Huang *u. a.*, 2021). In einer weiteren Studie aus den USA von 2021 gaben 32,6% der Befragten nach 60 Tagen weiterhin persistierende oder neu aufgetretene Beschwerden wie Belastungsdyspnoe oder Dysgeusie an (Chopra *u. a.*, 2021). Die meisten Publikationen schließen hauptsächlich stationär behandelte Patient:innen ein. Zunehmend deuten jedoch Studien darauf hin, dass weiterhin bestehende oder neu aufgetretene Symptome auch bei nicht kritisch kranken oder ambulant behandelten Patient:innen präsent sind (Carvalho-Schneider *u. a.*, 2021; Townsend *u. a.*, 2021; Global Burden of Disease Long COVID Collaborators *u. a.*, 2022; Holley *u. a.*, 2024). Inwieweit über die aktive Infektion hinaus bestehende Einschränkungen verschiedener Organsysteme, wie etwa

des kardiopulmonalen Systems, als Ursache der Symptome infrage kommen, ist seit Längerem Gegenstand der Forschung und bislang nicht hinreichend untersucht (Greer *u. a.*, 2022).

Zur Detektion kardialer Funktionseinschränkungen erfolgte eine echokardiographische Untersuchung der Proband:innen. Es zeigten sich keine Hinweise auf eine manifeste systolische oder diastolische Funktionsstörung oder strukturelle Veränderungen. Sowohl die 3D-LVEF als auch der LV-Strain zeigten regelhafte Werte. Auch konnten bei allen untersuchten Personen keine relevanten neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen detektiert werden. Die rechtsventrikuläre systolische Funktion und Parameter des RV-PA-Coupling zeigten sich bei den untersuchten Proband:innen normwertig (Tabelle 2). Mehrere Studien zeigten, dass sich rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen während einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 nach Abklingen der Erkrankung im Verlauf besserten, während linksventrikuläre Funktionseinschränkungen persistierten (Lassen *u. a.*, 2021b; Ingul *u. a.*, 2022a; Sanchez *u. a.*, 2023; Dehghan *u. a.*, 2024). In unserer Studie fanden sich keine Hinweise auf eine Einschränkung der diastolischen Herzfunktion, gemessen am LAVI, E/e'-Verhältnis und am Vorhof-Strain. Weiterhin zeigten sich die Parameter über die Untersuchungsintervalle hinweg unverändert normwertig (Tabelle 2). In einigen Studien wird eine diastolische Dysfunktion bei Post-Covid-Patient:innen beschrieben (Ingul *u. a.*, 2022b; Dehghan *u. a.*, 2024). Da in der Regel keine Voruntersuchungen der Betroffenen unmittelbar vor Erkrankungsbeginn vorlagen, bleibt unklar, ob diese zuvor bereits vorhanden war oder tatsächlich im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion neu aufgetreten ist. In unserer Studie konnten somit insgesamt keine manifesten kardialen Funktionseinschränkungen als mögliche Ursache der persistierenden Beschwerdesymptomatik gezeigt werden. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen von Øvrebotten *et al.* (Øvrebotten *u. a.*, 2022). Andere Untersuchungen deuten unterdessen darauf hin, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Erkrankungen nach SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zur nicht erkrankten Population signifikant erhöht sein kann (Greer *u. a.*, 2022; Xie *u. a.*, 2022b).

Zur Erfassung struktureller pulmonaler Veränderungen wurde im Rahmen dieser Studie die Lungensonographie durchgeführt. Vereinbar mit einem pulmonalen Infekt konnten bei allen Patient:innen, die in einem Zeitraum von sechs Wochen post infectionem untersucht wurden, vermehrte B-lines als Zeichen interstitieller Veränderungen oder

beginnender entzündlicher Infiltrate detektiert werden (Daten nicht aufgeführt). Im weiteren Verlauf nahm der Anteil der Patient:innen mit mittlerer und ausgeprägter Zunahme der B-lines ab (Abbildung 5A), was auf einen Rückgang interstitieller Veränderungen der Akutphase im zeitlichen Verlauf hindeutet. Dennoch konnte keine signifikante Veränderung in der Ausprägung der B-lines verzeichnet werden ($\chi^2 = 11,04$; $p = 0,09$). An dieser Stelle ist von einer Verzerrung durch unvollständiges Follow-up auszugehen (sog. Attrition Bias bzw. Selection Bias). Während beim Sechsmonatsintervall noch 59 Patient:innen untersucht wurden (davon 52 mit Lungensonographie), waren es nach zwölf Monaten nur noch 22 (davon 18 mit Lungensonographie). In Abbildung 5A fällt auf, dass der prozentuale Anteil der Patient:innen mit leichter Zunahme der B-lines im Zwölfmonatsintervall zwar deutlich höher ist als im Sechsmonatsintervall, die absolute Patient:innenzahl jedoch identisch blieb (8 Patient:innen (15%) nach sechs Monaten vs. 8 Patient:innen (44%) nach zwölf Monaten). Unter Berücksichtigung der deutlich geringeren Patient:innenzahl im Zwölfmonatsintervall ($n=22$) im Vergleich zum Sechsmonatsintervall ($n=59$), bei gleichzeitig zunehmendem Anteil an Patient:innen mit leichter Zunahme der B-lines (15% vs. 44%) und abnehmendem Anteil mit Normalbefund (65% vs. 50%), liegt die Vermutung nahe, dass den letzten Verlaufstermin vorrangig Patient:innen mit höherem Leidensdruck bzw. stärkeren persistierenden Beschwerden wahrgenommen haben, was wahrscheinlich zu einem verzerrten Bild der Verteilung der Ausprägung der B-lines führte.

Die Bodyplethysmographie erfolgte zur Erfassung von Ventilationsstörungen. Mittels Spiroergometrie wurde die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit erfasst. Die erhobenen Parameter lagen bei nahezu allen Proband:innen im Normbereich. Mit einem mittleren FEV1 und TLC von jeweils über 91% des Sollwerts sowie einem Tiffeneau-Pinelli-Index von über 70% zeigten sich keine Hinweise auf eine relevante obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung. Die gemessene Diffusionskapazität (DLCOc) war im ersten Messintervall von drei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion im Mittel mit 63,1% des Sollwerts verringert (Abbildung 8 D). Auch im weiteren Verlauf kam es zu keiner wesentlichen Besserung der Diffusionskapazität nach sechs (69,7%) und zwölf (68,0%) Monaten, sodass bei einigen Betroffenen von einer persistierenden Diffusionsstörung auszugehen ist. Die mittels Spiroergometrie erfasste alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂max) zeigte sich in der zugrundeliegenden

Studienpopulation leichtgradig erhöht (Abbildung 7 C). Die beobachtete eingeschränkte Diffusionskapazität stimmt mit Ergebnissen anderer Studien überein. So zeigten Mo et al. (2020), dass bei 47% der stationär behandelten Patient:innen mit SARS-CoV-2-Infektion bei Entlassung eine eingeschränkte Diffusionskapazität vorhanden war (Mo u. a., 2020). Auch 30 Tage nach überstandener Infektion mit SARS-CoV-2 konnte in weiteren Studien eine reduzierte Diffusionskapazität festgestellt werden (Frija-Masson u. a., 2020; Huang u. a., 2020). In dieser Studie fiel dabei besonders auf, dass die Diffusionskapazitätseinschränkung bei Patient:innen nach intensivmedizinischer Behandlung im Vergleich zu den anderen Behandlungsmodalitäten deutlich ausgeprägter war (Tabelle 5). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wiesen weitere Studien auch drei Monate und länger nach überstandener Infektion persistierende Einschränkungen der Diffusionskapazität im Sinne einer reduzierten DLCO auf. Dabei war die Prävalenz für eine eingeschränkte Diffusionskapazität bei Patient:innen mit mildem Verlauf der Akutinfektion ebenso wie in unserer Studie (Tabelle 5) signifikant niedriger als bei schwerem Verlauf (Ekblom u. a., 2021; Méndez u. a., 2021; Fortini u. a., 2022). Das Bild einer persistierend reduzierten Diffusionskapazität ist jedoch nicht zwangsläufig spezifisch für eine SARS-CoV-2 Infektion, sondern wurde bereits bei Patient:innen nach ARDS beschrieben (Neff u. a., 2003; Orme u. a., 2003) und kann daher eher als Residuum einer schweren infektiösen Lungenerkrankung und intensivmedizinischen Behandlung erachtet werden. Betrachtet man den Zusammenhang zwischen reduzierter Diffusionskapazität und Lebensqualität der Proband:innen, so zeigte sich keine statistisch relevante Korrelation beider Parameter (Abbildung 10).

Das in dieser Studienpopulation am häufigsten berichtete Symptom, die Dyspnoe, tritt in der Regel unter Belastung auf. Zur Quantifizierung der Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit diente in erster Linie die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2\text{ max}}$), die im Rahmen der Spiroergometrie von den Proband:innen erzielt wurde. Es zeigte sich, dass bei 75,87% der Proband:innen im Intervall von drei Monaten nach SARS-CoV-2-Infektion eine eingeschränkte $\dot{V}O_{2\text{ max}}$ vorlag, definiert als <85% des Referenzwertes (Abbildung 6 A). Auch im Untersuchungsintervall nach zwölf Monaten persistierte diese Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei mehr als 50% der Untersuchten (Abbildung 6 A). Selbiges galt für die Herzfrequenzreserve (HRR). Diese war im Dreimonatsintervall bei 68,97% der Proband:innen erhöht und blieb nach zwölf

Monaten bei 55% der Proband:innen weiterhin erhöht (Abbildung 6 B). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich die Proband:innen während der Untersuchung kardiozirkulatorisch nicht maximal belastet haben. Die Ursachen der eingeschränkten Belastbarkeit nach SARS-CoV-2-Infektion können unterschiedlich sein, unter anderem Dekonditionierung, dysfunktionales Atmen, neuromuskuläre Einschränkungen oder psychosomatische Faktoren (Motiejunaite *u. a.*, 2021; Rinaldo *u. a.*, 2021; Frésard *u. a.*, 2022). Die VE/VCO₂-Slope (VECO_{2s}) wurde zur Quantifizierung der ventilatorischen Effizienz erfasst. Ähnlich wie die zuvor beschriebenen Parameter war auch die VECO_{2s} initial bei fast der Hälfte (48,15%) der untersuchten Proband:innen im Dreimonatsintervall erhöht und blieb auch im weiteren Verlauf erhöht (Abbildung 6 D). Die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung ergab eine signifikant reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme sowie eine relative Atemreserve bei Erhöhung der Herzfrequenzreserve und VECO_{2s}, vor allem bei Betroffenen nach intensivmedizinischer Behandlung während der Akutphase der SARS-CoV-2-Infektion. Die Zusammenschau der Ergebnisse zeigt, dass eine stärkere Limitierung der Belastbarkeit im Vergleich zu Proband:innen mit milden Verläufen durchaus messbar war (Tabelle 5). Bemerkenswert ist, dass sich nahezu alle erhobenen Parameter im Verlauf besserten oder normalisierten, sodass die anhaltenden Symptome vermutlich nicht mit einer fortbestehenden kardiopulmonalen Leistungsminderung erklärbar sind.

Auch wenn keine konkreten Daten zur Lebensqualität der Betroffenen vor der Infektion vorhanden waren, gaben sie anamnestisch an, dass die nach SARS-CoV-2-Infektion aufgetretenen Symptome mit einer Reduktion der Lebensqualität im Vergleich zur Zeit vor der Infektion einhergingen. Da keine Erhebung der Lebensqualität vor der Erkrankung vorlag, wurde der Normwert der deutschen Bevölkerung im Alter von 55 bis 64 Jahren (EQ-5D-VAS-Score: 72,9) als Referenz herangezogen (Szende, Janssen und Cabases, 2014). Im Vergleich dazu lag der EQ-5D-VAS-Score dieser Studienpopulation drei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion bei 75 und damit leicht über dem Referenzwert. Im weiteren Verlauf blieb die angegebene Lebensqualität der Proband:innen weiterhin mit einem EQ-5D-VAS-Score von 75 nach sechs und 77,5 nach zwölf Monaten leicht über dem Referenzwert. Eine mögliche Erklärung für die im Verlauf von zwölf Monaten unveränderte Lebensqualität in unserer Studienpopulation könnte eine unvollständige Wiedervorstellung der Patient:innen sein. Die Vermutung liegt nahe, dass insbesondere diejenigen, die im Verlauf keine Residuen der Erkrankung

mehr wahrnahmen, nicht mehr an den Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen haben, während vor allem Patient:innen mit weiter bestehendem Leidensdruck und ausgeprägter Symptomlast auch nach zwölf Monaten erneut vorstellig wurden. Aufgrund dieser selektiven Wahrnehmung der Folgetermine ist eine Verzerrung durch Ausfall (Attrition bias bzw. selection bias) nicht auszuschließen. War innerhalb der ersten zwei Messintervalle die Anzahl der Proband:innen noch ähnlich hoch ($n = 49$ nach drei Monaten und $n = 59$ nach sechs Monaten), zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Teilnehmer:innen im Zwölfmonatsintervall um 63% ($n=22$ nach zwölf Monaten) (Abbildung 4). Im Vergleich der initialen Behandlungsmodi zeigte sich nach EQ-5D-VAS-Score eine höhere Lebensqualität bei stationär behandelten Patient:innen gegenüber ambulant Behandelten, obwohl es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich kardiopulmonaler und funktioneller Einschränkung gab (Tabellen 4 und 5). Zwischen ambulant und intensivmedizinisch behandelten Patient:innen bestand hingegen kein Unterschied der Lebensqualität (Tabelle 5). Auch die Spearman-Korrelationsanalysen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Lebensqualität und den erhobenen Parametern VECO₂s, maximale Sauerstoffaufnahme, Diffusionskapazität, alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz oder Herzfrequenzreserve (Abbildung 10). Dies ist auch vereinbar mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen, wie etwa Townsend et al., die zeigten, dass die Symptomlast bei Post-Covid-Patient:innen nicht mit der Schwere der initialen SARS-CoV-2-Infektion korrelierte, sondern variabel war und individuell unterschiedlich ausfiel (Townsend u. a., 2020; Alkodaymi u. a., 2022; Global Burden of Disease Long COVID Collaborators u. a., 2022; Munblit u. a., 2022; O'Mahoney u. a., 2023). Bereits in früheren Arbeiten wurde über das Auftreten chronischer Fatigue-Symptome nach überstandenen Infektionen mit Viren, darunter Cocksackie-, Varizella-, Influenza- oder Epstein-Barr-Viren, berichtet (Behan, Behan und Bell, 1985; Moldofsky und Patcai, 2011; Taquet u. a., 2021). Darüber hinaus zeigten auch andere Publikationen, dass Betroffene nach einer SARS- oder MERS-Erkrankung unter vergleichbaren Symptomkomplexen wie Lungenfunktionseinschränkungen, eingeschränkter Belastbarkeit oder Depressionen und Angststörung litten, sodass die Persistenz von Beschwerden nach Virusinfektionen kein spezifisches Phänomen von SARS-CoV-2 darstellt (Ong, 2004; Hui, 2005; Ahmed u. a., 2020).

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen machten eine COVID-19-Infektion im Zeitraum von März 2020 bis Mai 2021 durch. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit verfügt die Mehrheit der Bevölkerung bereits über eine Grundimmunisierung, während SARS-CoV-2 stetigen Mutationen unterliegt. Beide Faktoren könnten das gegenwärtige Erscheinungsbild des Post-Covid-Syndroms, einschließlich Symptomlast und klinischer Ausprägung, wesentlich beeinflussen (Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung des Robert Koch Institut).

5 Fazit

Die Symptome des Post-COVID-Syndroms sind vielfältig und in ihrer Ausprägung individuell variabel. Ziel dieser Studie war es, die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nach einer SARS-CoV-2-Infektion detailliert zu quantifizieren und funktionelle Einschränkungen in Relation zur subjektiv empfundenen Symptomlast zu erfassen. Hierfür wurde ein umfassender, methodenübergreifender Ansatz gewählt, der Bodyplethysmographie, Spiroergometrie, 3D-Echokardiographie und Lungen-sonographie einschloss. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. In der frühen Phase nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion konnten sowohl strukturelle Veränderungen in der Lungen-sonographie als auch funktionelle Einschränkungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit nachgewiesen werden. Diese waren insbesondere bei Proband:innen nach intensivmedizinischer Behandlung ausgeprägt.

2. Nahezu alle initial erfassten Veränderungen bildeten sich im weiteren Verlauf zurück.

3. Die Besserung der kardiopulmonalen, strukturellen und funktionellen Befunde ging nicht mit einer entsprechenden Verbesserung der Symptomlast oder der Lebensqualität einher. Dies deutet darauf hin, dass die Beschwerden in der zugrundeliegenden Studienpopulation nicht ausschließlich auf das kardiopulmonale System zurückzuführen sind. Andererseits besteht bei einem unvollständigen Follow-up die Gefahr eines Attrition Bias, insbesondere wenn Proband:innen mit geringer Symptomlast im Verlauf aus der Studie ausscheiden. Zukünftige Studien sollten ein größeres Patient:innenkollektiv einschließen und ein vollständiges Follow-up gewährleisten. Darüber hinaus sollten sowohl die durch Virusvarianten bedingte Mutationsvielfalt als auch der Impfstatus berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses dieser Studie noch keine relevante Rolle spielten.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion berichten zahlreiche Betroffene über persistierende oder neu auftretende Beschwerden wie reduzierte Belastbarkeit, schnelle Erschöpfung im Sinne einer Fatigue sowie Dyspnoe, die mit Einschränkungen im Alltag und einer verminderten Lebensqualität einhergehen können. Eine mögliche Ursache der Beschwerden könnten fortbestehende kardiopulmonale Einschränkungen über die Akutphase hinaus sein. Ziel dieser Arbeit war es, die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und mögliche funktionelle Einschränkungen nach einer SARS-CoV-2-Infektion und deren zeitliche Entwicklung zu erfassen, zu quantifizieren und in Beziehung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen zu setzen.

Methoden: Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten nach durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion longitudinal mit Follow-up-Intervallen von drei, sechs und zwölf Monaten nach ausgeheilter Infektion. Die kardiopulmonale Funktion wurde multiparametrisch mithilfe eines methodenübergreifenden Ansatzes unter Verwendung von 3D-Echokardiographie, Lungensonographie, Bodyplethysmographie und Spiroergometrie untersucht. Ergänzend wurde die Lebensqualität mittels des EQ-5D-VAS-Skala erhoben.

Ergebnisse: In der Lungensonographie zeigten sich insbesondere in der frühen Phase nach überstandener Infektion strukturelle Veränderungen des Lungenparenchyms in Form vermehrten Auftretens von B-lines, vor allem bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen. Echokardiographisch ergaben sich im Studienkollektiv keine Hinweise auf manifeste systolische oder diastolische Funktionsstörung oder relevante strukturelle Veränderungen. In der Bodyplethysmographie lagen die ventilatorischen Parameter wie FEV1 oder TLC überwiegend im Normbereich. Einschränkungen der Diffusionskapazität (DLCO) traten hingegen signifikant häufiger bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen auf ($57,6 \pm 15,9\%$ vs. $75,1 \pm 10,0\%$ bei ambulanter Behandlung mit $p < 0,01$). Bezogen auf das Studienkollektiv war die DLCO nach drei Monaten im Mittel auf $63,1 \pm 16,5\%$ des Sollwertes reduziert und zeigte im weiteren Verlauf keine relevante Veränderung ($69,7 \pm 14,9\%$ nach sechs Monaten; $68,0 \pm 13,7\%$ nach zwölf Monaten). In der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wiesen im ersten Intervall von drei Monaten 76% der Proband:innen eine reduzierte

maximale Sauerstoffaufnahme von unter 85% des Sollwertes auf. Auch nach sechs Monaten (58% der Proband:innen) und zwölf Monaten (55% der Proband:innen) war bei der Mehrheit der Untersuchten die maximale Sauerstoffaufnahme reduziert. Dies traf vor allem auf die intensivmedizinisch behandelten Patient:innen zu ($\dot{V}O_2$ max: intensiv $64,9 \pm 13,1$ %, stationär $84,8 \pm 17,8$ %, ambulant $84,6 \pm 18,9$ %). Im Mittel betrug die maximale Sauerstoffaufnahme nach drei Monaten $74,9 \pm 18,5$ %, nach sechs Monaten $82,0 \pm 18,9$ %; ($p = 0,11$ sechs versus drei Monaten) und nach zwölf Monaten $80,8 \pm 18,8$ % ($p = 0,88$ zwölf versus sechs Monate; $p = 0,16$ zwölf versus drei Monate). Auch die ventilatorische Effizienz, gemessen anhand des VE/VCO_2 -Slope, war insbesondere bei intensivmedizinisch ($31,2 \pm 6,5$) oder stationär ($30,4 \pm 4,4$) behandelten Patient:innen im Mittel leicht über die Norm erhöht (>30). Trotz der im zeitlichen Verlauf beobachteten Verbesserung nahezu aller objektiven kardiopulmonaler Parameter ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Versorgungsart, den erhobenen Funktionsparametern und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachweisen (nach drei Monaten: 75 [60;90], nach sechs Monaten: 75 [70;90] und nach zwölf Monaten: 77,5 [69;81,3]).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Post-Covid-Syndrom mit einem heterogenen Beschwerdebild einhergeht. Objektivierbare kardiopulmonale Funktionsveränderungen sind insbesondere bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen nachweisbar, erklären jedoch die persistierenden Einschränkungen der Lebensqualität nur unzureichend. Die Beschwerden in der zugrundeliegenden Studienpopulation sind dementsprechend nicht ausschließlich auf das kardiopulmonale System zurückzuführen.

6.1 Summary

Background and Objectives: Following acute SARS-CoV-2 infection, many individuals report persistent or newly emerging symptoms such as reduced exercise capacity, fatigue and dyspnea, which may be associated with limitations in daily activities and a reduced quality of life. Among the potential causes of these symptoms, cardiopulmonary functional alterations are discussed. The aim of this study was to assess and quantify cardiopulmonary exercise capacity and possible functional impairments after SARS-CoV-2 infection, to evaluate their temporal course, and to relate these findings to health-related quality of life.

Methods: For this purpose, a prospective, monocentric observational study was conducted. Participants were examined longitudinally after recovery from SARS-CoV-2 infection, with follow-up assessments at three, six, and twelve months after recovery from infection. Cardiopulmonary function was assessed using a multiparametric, method-integrating approach, including three-dimensional echocardiography, lung ultrasound, body plethysmography, and cardiopulmonary exercise testing. In addition, quality of life was evaluated using the EQ-5D visual analogue scale.

Results: Lung ultrasound revealed structural alterations of the lung parenchyma, particularly in the early phase after recovery from infection, characterized by an increased occurrence of B-lines, most prominently in participants who had required intensive care treatment. In contrast, echocardiographic assessment showed no evidence of manifest systolic or diastolic dysfunction or relevant structural cardiac abnormalities in the study cohort. In pulmonary function testing, ventilatory parameters such as FEV1 and TLC were predominantly within the normal range. In contrast, impairments in diffusion capacity (DLCO) occurred significantly more frequently in patients treated in the intensive care unit compared with ambulatory patients ($57.6 \pm 15.9\%$ vs. $75.1 \pm 10.0\%$ of predicted; $p < 0.01$). In the overall study population, mean DLCO was reduced to $63.1 \pm 16.5\%$ of predicted three months after infection and showed no relevant change over time ($69.7 \pm 14.9\%$ after six months; $68.0 \pm 13.7\%$ after twelve months). In cardiopulmonary exercise testing, 76% of participants exhibited a reduced peak oxygen uptake of less than 85% of predicted at the first follow-up three months after infection. A reduced peak oxygen uptake persisted in the majority of participants after six months (58%) and twelve months (55%). This finding was particularly pronounced in patients who had required intensive care treatment (VO₂max: intensive care $64.9 \pm 13.1\%$, inpatient $84.8 \pm 17.8\%$, ambulatory $84.6 \pm 18.9\%$ of predicted). Mean peak oxygen uptake was $74.9 \pm 18.5\%$ of predicted after three months, $82.0 \pm 18.9\%$ after six months, and $80.8 \pm 18.8\%$ after twelve months ($p = 0.11$ for three vs. six months; $p = 0.88$ for six vs. twelve months; $p = 0.16$ for three vs. twelve months). Ventilatory efficiency, assessed by the VE/VCO₂ slope, was mildly elevated above the normal range (>30), particularly in patient treated in intensive care units (31.2 ± 6.5) or as inpatients (30.4 ± 4.4). Despite the improvement of nearly all objectively measured cardiopulmonary parameters over time, no significant association was observed between the type of care, the assessed functional parameters, and health-related quality of life (three months: 75 [60;90], six months: 75 [70;90], twelve months: 77.5 [69;81.3]).

Conclusion: The results of this study demonstrate the post-COVID syndrome is associated with a heterogeneous symptom profile. Although objective cardiopulmonary functional impairments are detectable, particularly in patients who required intensive care treatment, these alterations do not sufficiently explain the persistent limitations in quality of life. Accordingly, the symptoms observed in the underlying study population cannot be attributed exclusively to the cardiopulmonary system.

I. Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ACE2	angiotensin converting enzyme 2
AF	Atemfrequenz
AIS	alveolar-interstitial syndrome
ALI	acute lung injury
ARDS	acute respiratory distress syndrome
CoV	Coronavirus
CPET	cardio-pulmonary exercise testing
CT	Computer-Tomographie
CW	continuous wave
DLCO	diffusing capacity for carbon monoxide
EKG	Elektrokardiogramm
EPSS	E point-septal separation
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
HCoV	humanes Coronavirus
HR	Herzfrequenz
HRR	Herzfrequenzreserve
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
LA	linkes Atrium
LAVI	linkesatrialer Volumenindex
LV	linker Ventrikel
LVEDV	linksventrikuläres end-diastolisches Volumen

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MERS	middle east respiratory syndrome
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MV E/e'avg	mittlere E/e'-Ratio über der Mitralklappe
NYHA	New York Heart Association
O ₂ -Puls	Sauerstoffpuls
PA	Pulmonararterie
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck kapillär
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck kapillär
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
P _{ET} CO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck endtidal
P _{ET} O ₂	Sauerstoffpartialdruck endtidal
RA	rechtes Atrium
RV	rechter Ventrikel
RR _{Sys}	systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci
SARS	severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	Covid verursachender Coronavirus
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TLC	totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
V _D	Totraumvolumen
V _T	Atemzugvolumen / Tidalvolumen

$\dot{V}_E$	Atemminutenvolumen (auch VE genannt)
$\dot{V}CO_2$	Kohlenstoffdioxidabgabe (auch VCO2 genannt)
VECO2s	VE/VCO2-Slope
V_{max}	maximale Regurgitationsgeschwindigkeit
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme / Sauerstoffverbrauch
$\dot{V}O_{2\ max}$	maximale Sauerstoffaufnahme

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptomkomplex bei SARS-CoV-2 Infektion (adaptiert von Harrison et al.).....	4
Abbildung 2: Beispiel für eine 9-Felder-Grafik nach Wasserman.....	8
Abbildung 3: A: A-Linien; B: B-lines oder Kometenschweifartefakte; C: Pleuraerguss; D: Ausgeprägter Pleuraerguss; E: Aspergillus-Pneumonie; F: Covid-Pneumonie.....	14
Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen.....	24
Abbildung 5: A: B-lines-Ausprägungsmuster. B: Angegebene Lebensqualität der Befragten. C: TAPSE-Verteilungsmuster. D: TAPSE/sPAP-Verteilungsmuster.....	26
Abbildung 6: Verhältnis pathologischer zu normalen Werten im Verlauf für A: Max. Sauerstoffaufnahme. B: Max. Herzfrequenzreserve. C: Max. Atemreserve. D: VECO2s.....	30
Abbildung 7: Darstellung der erhobenen Mittelwerte im Verlauf für A: Max. Sauerstoffaufnahme. B: Max. Sauerstoffpuls. C: Max. alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten. D: Max. Atemreserve. E: Max. Herzfrequenzreserve.....	31
Abbildung 8: Darstellung der erhobenen und auf den Sollwert bezogenen Mittelwerte im Verlauf für A: Einsekundenkapazität. B: Totale Lungenkapazität. C: Tiffeneau-Index. D: Diffusionskapazität.....	34
Abbildung 9: Korrelation zwischen B-lines und Diffusionskapazität im Verlauf.....	35
Abbildung 10: Korrelation zwischen Lebensqualität und kardiopulmonalen Funktionsparametern.....	36

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient:innen-Daten.....	25
Tabelle 2 Ergebnisse der Echokardiographie.....	26
Tabelle 3 Ergebnisse der CPET.....	28
Tabelle 4 Einteilung der erhobenen Untersuchungsparameter nach Initialaufenthalt	29
Tabelle 5 Ergebnisse der Lungenfunktionstestung	33

IV. Literaturverzeichnis

Ahmed, H. u. a. (2020) „Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis“, *Journal of Rehabilitation Medicine*, S. 0. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>.

Akbarialiabad, H. u. a. (2021) „Long COVID, a comprehensive systematic scoping review“, *Infection*, 49(6), S. 1163–1186. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x>.

Alkodaymi, M.S. u. a. (2022) „Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis“, *Clinical Microbiology and Infection*, 28(5), S. 657–666. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2003) „ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing“, 167(2), S. 211–277. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>.

Arena, R. u. a. (2004) „Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison“, *American Heart Journal*, 147(2), S. 354–360. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.014>.

Armbruster, W., Eichholz, R. und Notheisen, T. (2019) „Lungensonografie für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin“, *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 54(02), S. 108–127. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/a-0664-5700>.

Artmann, F. u. a. (2009) „Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis“, *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, 35(01), S. 10–17. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.5414/ATP35010>.

Balady, G.J. u. a. (2010) „Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association“, *Circulation*, 122(2), S. 191–225. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>.

Baldi, G. u. a. (2013) „Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study“, *Intensive Care Medicine*, 39(1), S. 74–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2694-x>.

Barbagelata, L. u. a. (2022) „Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome“, *Medicina Clínica (English Edition)*, 159(1), S. 6–11. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.07.023>.

Behan, P.O., Behan, W.M.H. und Bell, E.J. (1985) „The postviral fatigue syndrome — an analysis of the findings in 50 cases“, *Journal of Infection*, 10(3), S. 211–222. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(85\)92488-0](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(85)92488-0).

- Behrends, J.C. u. a. (2021) *Physiologie*. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Carfi, A. u. a. (2020) „Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19“, *JAMA*, 324(6), S. 603. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- Caroselli, C. u. a. (2022) „Early Lung Ultrasound Findings in Patients With COVID -19 Pneumonia: A Retrospective Multicenter Study of 479 Patients“, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 41(10), S. 2547–2556. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/jum.15944>.
- Carvalho-Schneider, C. u. a. (2021) „Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset“, *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), S. 258–263. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
- Cassar, M.P. u. a. (2021) „Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19“, *eClinicalMedicine*, 41, S. 101159. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101159>.
- Chopra, V. u. a. (2021) „Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19“, *Annals of Internal Medicine*, 174(4), S. 576–578. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.7326/M20-5661>.
- Copetti, R., Soldati, G. und Copetti, P. (2008) „Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome“, *Cardiovascular Ultrasound*, 6(1), S. 16. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-6-16>.
- Criée, C.-P. (Hrsg.) (2009) *Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie)*. München: Dustri-Verl. Feistle (Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin).
- Criée, C.P. u. a. (2024) „Aktuelle Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga (DAL), Deutsche Lungenstiftung (DLS) sowie Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (D“, *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, 50(03), S. 111–184. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.5414/ATX02776>.
- Davis, H.E. u. a. (2021) „Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact“, *eClinicalMedicine*, 38, S. 101019. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
- Davis, H.E. u. a. (2023) „Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations“, *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), S. 133–146. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.

- Dehghan, M. u. a. (2024) „A deeper look at long-term effects of COVID-19 on myocardial function in survivors with no prior heart diseases: a GRADE approach systematic review and meta-analysis“, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, S. 1458389. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1458389>.
- Ekbom, E. u. a. (2021) „Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge“, *Respiratory Medicine*, 182, S. 106394. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106394>.
- Espersen, C. u. a. (2022) „Lung ultrasound findings following COVID-19 hospitalization: A prospective longitudinal cohort study“, *Respiratory Medicine*, 197, S. 106826. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106826>.
- Fayol, A. u. a. (2021) „Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study“, *ESC Heart Failure*, 8(3), S. 2232–2239. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13315>.
- Fine, N.M. u. a. (2015) „Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis“, *Echocardiography*, 32(5), S. 787–796. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/echo.12806>.
- Fletcher, G.F. u. a. (2013) „Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association“, *Circulation*, 128(8), S. 873–934. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>.
- Fortini, A. u. a. (2022) „One-year evolution of DLCO changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome“, *Infection*, 50(2), S. 513–517. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01755-5>.
- Frésard, I. u. a. (2022) „Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in ‘long COVID’ patients with persistent dyspnoea“, *BMJ Open Respiratory Research*, 9(1), S. e001126. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001126>.
- Frija-Masson, J. u. a. (2020) „Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection“, *European Respiratory Journal*, 56(2), S. 2001754. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>.
- Gargani, L. und Volpicelli, G. (2014) „How I do it: Lung ultrasound“, *Cardiovascular Ultrasound*, 12(1), S. 25. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-25>.
- Gil-Rodríguez, J. u. a. (2022) „Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review“, *European Journal of Radiology*, 148, S. 110156. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110156>.
- Gläser, S. u. a. (2012) „Referenzwerte für die Spiroergometrie – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP)“, *Pneumologie*, 67(01), S. 58–63. Verfügbar unter:

<https://doi.org/10.1055/s-0032-1325951>.

Global Burden of Disease Long COVID Collaborators u. a. (2022) „Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021“, *JAMA*, 328(16), S. 1604. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>.

Greer, N. u. a. (2022) „COVID-19 postacute care major organ damage: a systematic review“, *BMJ Open*, 12(8), S. e061245. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061245>.

Guan, W. u. a. (2020) „Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China“, *New England Journal of Medicine*, 382(18), S. 1708–1720. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

Guazzi, M. u. a. (2013) „Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis“, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(9), S. H1373–H1381. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>.

Guazzi, M. u. a. (2017) „Cardiopulmonary Exercise Testing“, *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), S. 1618–1636. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>.

Haber, P. (2013) *Lungenfunktion und Spiroergometrie*. Vienna: Springer Vienna. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1277-9>.

Haffke, M. u. a. (2022) „Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS)“, *Journal of Translational Medicine*, 20(1), S. 138. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.

Han, Q. u. a. (2022) „Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms“, *Pathogens*, 11(2), S. 269. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>.

Han, X. u. a. (2024) „Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalisation: a longitudinal cohort study“, *European Respiratory Journal*, 64(1), S. 2301612. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/13993003.01612-2023>.

Harrison, A.G., Lin, T. und Wang, P. (2020) „Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis“, *Trends in Immunology*, 41(12), S. 1100–1115. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

HCA Lung Biological Network u. a. (2020) „SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes“, *Nature*

Medicine, 26(5), S. 681–687. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.

„Herold, G. (2022). Innere Medizin 2022. De Gruyter.“ (ohne Datum).

Holley, A.B. u. a. (2024) „Cardiopulmonary exercise testing in younger patients with persistent dyspnea following acute, outpatient COVID-19 infection“, *Physiological Reports*, 12(3), S. e15934. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.14814/phy2.15934>.

Huang, C. u. a. (2021) „6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study“, *The Lancet*, 397(10270), S. 220–232. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).

Huang, L. u. a. (2021) „1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study“, *The Lancet*, 398(10302), S. 747–758. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).

Huang, Y. u. a. (2020) „Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase“, *Respiratory Research*, 21(1), S. 163. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>.

Huber G, Glaser F (ohne Datum) „Echokardiographie des rechten Herzens // Right heart Echo Essentials“, *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, (25 (11–12): 2018), S. 332–342.

Hui, D.S. (2005) „Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors“, *Thorax*, 60(5), S. 401–409. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030205>.

Humbert, M. u. a. (2022) „2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“, *European Heart Journal*, 43(38), S. 3618–3731. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.

Imtiaz, S. u. a. (2024) „Long-term outcome of pulmonary involvement in patients with coronavirus disease 2019: The role of high-resolution computed tomography and functional status – A prospective single-center observational study“, *Annals of Thoracic Medicine*, 19(2), S. 147–154. Verfügbar unter: https://doi.org/10.4103/atm.atm_191_23.

Ingul, C.B. u. a. (2022a) „Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19“, *Journal of the American Heart Association*, 11(3), S. e023473. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>.

Ingul, C.B. u. a. (2022b) „Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19“, *Journal of the American Heart Association*, 11(3), S. e023473. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>.

International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) u. a. (2012) „International

evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound“, *Intensive Care Medicine*, 38(4), S. 577–591. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>.

Jacobs, L.G. u. a. (2020) „Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection“, *PLOS ONE*. Herausgegeben von G. Madeddu, 15(12), S. e0243882. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.

Kim, J. u. a. (2024) „Long COVID Is Associated with Decreased Quality of Life and Increased Mental Disability“, *COVID*, 4(11), S. 1719–1730. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/covid4110120>.

Kimmig, L.M. u. a. (2022) „Long-term comprehensive cardiopulmonary phenotyping of COVID-19“, *Respiratory Research*, 23(1), S. 263. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02173-9>.

Kluge, S. u. a. (2023) „S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit Covid-19“.

Koch, C. (2017) *Ultraschall in Medizin und Technik*. 1. Auflage. Herausgegeben von G. Müller und M. Möser. Berlin [Heidelberg]: Springer Vieweg (Fachwissen Technische Akustik).

Koczulla, A.R. u. a. (2021) „S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID“, *Pneumologie*, 75(11), S. 869–900. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/a-1551-9734>.

Kosaraju, A. u. a. (2023) „Left Ventricular Ejection Fraction“, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/> (Zugegriffen: 19. September 2023).

Lam, C.S.P. u. a. (2009) „Age-Associated Increases in Pulmonary Artery Systolic Pressure in the General Population“, *Circulation*, 119(20), S. 2663–2670. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698>.

Lang, R.M. u. a. (2015) „Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), S. 1-39.e14. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

Lassen, M.C.H. u. a. (2021a) „Recovery of cardiac function following COVID -19 – ECHOVID -19: a prospective longitudinal cohort study“, *European Journal of Heart Failure*, 23(11), S. 1903–1912. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2347>.

Lassen, M.C.H. u. a. (2021b) „Recovery of cardiac function following COVID -19 – ECHOVID -19: a prospective longitudinal cohort study“, *European Journal of Heart Failure*, 23(11), S. 1903–1912. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2347>.

- Laursen, C.B. u. a. (2013) „Focused Sonography of the Heart, Lungs, and Deep Veins Identifies Missed Life-Threatening Conditions in Admitted Patients With Acute Respiratory Symptoms“, *Chest*, 144(6), S. 1868–1875. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.13-0882>.
- Lichtenstein, D. u. a. (1997) „The Comet-tail Artifact: An Ultrasound Sign of Alveolar-Interstitial Syndrome“, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(5), S. 1640–1646. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.96-07096>.
- Lichtenstein, D.A. (2015a) „BLUE-Protocol and FALLS-Protocol“, *Chest*, 147(6), S. 1659–1670. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.14-1313>.
- Lichtenstein, D.A. (2015b) „BLUE-Protocol and FALLS-Protocol“, *Chest*, 147(6), S. 1659–1670. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.14-1313>.
- Lichtenstein, D.A. und Menu, Y. (1995) „A Bedside Ultrasound Sign Ruling Out Pneumothorax in the Critically Ill“, *Chest*, 108(5), S. 1345–1348. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.108.5.1345>.
- Lichtenstein, D.A. und Mezière, G.A. (2008a) „Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure*: The BLUE Protocol“, *Chest*, 134(1), S. 117–125. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800>.
- Lichtenstein, D.A. und Mezière, G.A. (2008b) „Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure*: The BLUE Protocol“, *Chest*, 134(1), S. 117–125. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800>.
- Lippi, G., Lavie, C.J. und Sanchis-Gomar, F. (2020) „Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis“, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(3), S. 390–391. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.
- Long, B. u. a. (2020) „Cardiovascular complications in COVID-19“, *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), S. 1504–1507. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
- Louis, D.W. u. a. (2023) „The Cardiovascular Manifestations of COVID-19“, *Heart Failure Clinics*, 19(2), S. 153–161. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.001>.
- MacIntyre, N. (2005) „Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung“, *European Respiratory Journal*, 26(4), S. 720–735. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.
- Mathis, G. (Hrsg.) (2016) *Bildatlas der Lungensonographie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47536-2>.

Mayo, P.H. u. a. (2019) „Thoracic ultrasonography: a narrative review“, *Intensive Care Medicine*, 45(9), S. 1200–1211. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05725-8>.

McQuillan, B.M. u. a. (ohne Datum) „Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects“.

Méndez, R. u. a. (2021) „Reduced Diffusion Capacity in COVID-19 Survivors“, *Annals of the American Thoracic Society*, 18(7), S. 1253–1255. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL>.

Meng, M. u. a. (2024) „Long-term risks of respiratory diseases in patients infected with SARS-CoV-2: a longitudinal, population-based cohort study“, *eClinicalMedicine*, 69, S. 102500. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102500>.

Meyer, F. u. a. (2018) „Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.“, *Pneumologie*, 72(10), S. 687–731. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/a-0637-8593>.

Michelen, M. u. a. (2021) „Characterising long COVID: a living systematic review“, *BMJ Global Health*, 6(9), S. e005427. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>.

Middeldorp, S. u. a. (2020) „Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), S. 1995–2002. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.

Mo, X. u. a. (2020) „Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge“, *European Respiratory Journal*, 55(6), S. 2001217. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>.

Moldofsky, H. und Patcai, J. (2011) „Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study“, *BMC Neurology*, 11(1), S. 37. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>.

Motiejunaite, J. u. a. (2021) „Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors“, *European Respiratory Journal*, 58(2), S. 2101578. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/13993003.01578-2021>.

Munblit, D. u. a. (2022) „A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study“, *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(7), S. 715–724. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2).

Nasserie, T., Hittle, M. und Goodman, S.N. (2021) „Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic

Review“, *JAMA Network Open*, 4(5), S. e2111417. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish, Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General, und Practitioners (RCGP) (2021) „covid19 rapid guideline: managing the longterm effects of covid19“.

Neff, T.A. u. a. (2003) „Long-term Assessment of Lung Function in Survivors of Severe ARDSa“, *Chest*, 123(3), S. 845–853. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1378/chest.123.3.845>.

O’Mahoney, L.L. u. a. (2023) „The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis“, *eClinicalMedicine*, 55, S. 101762. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>.

Ong, K.-C. (2004) „Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome“, *European Respiratory Journal*, 24(3), S. 436–442. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00007104>.

Orme, J. u. a. (2003) „Pulmonary Function and Health-related Quality of Life in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome“, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(5), S. 690–694. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-542OC>.

Øvrebotten, T. u. a. (2022) „Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19“, *Clinical Cardiology*, 45(10), S. 1044–1052. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/clc.23891>.

Pathan, F. u. a. (2017) „Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis“, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(1), S. 59-70.e8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.09.007>.

Peter, R.S. u. a. (2025) „Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study“, *PLOS Medicine*. Herausgegeben von A. Mody, 22(1), S. e1004511. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004511>.

Ponikowski, P. u. a. (2016) „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC“, *European Heart Journal*, 37(27), S. 2129–2200. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

- Rinaldo, R.F. u. a. (2021) „Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors“, *European Respiratory Journal*, 58(2), S. 2100870. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1183/13993003.00870-2021>.
- Roca-Fernandez, A. u. a. (2023) „Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection“, *Open Heart*, 10(1), S. e002241. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002241>.
- Rudski, L.G. u. a. (2010) „Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography“, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(7), S. 685–713. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>.
- Sanchez, P.A. u. a. (2023) „Right Ventricular Dysfunction Patterns among Patients with COVID-19 in the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Analysis“, *Annals of the American Thoracic Society*, 20(10), S. 1465–1474. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202303-235OC>.
- Schlegel, W., Karger, C.P. und Jäkel, O. (Hrsg.) (2018) *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1>.
- Sewanan, L.R. u. a. (2023) „Absence of long-term structural and functional cardiac abnormalities on multimodality imaging in a multi-ethnic group of COVID-19 survivors from the early stage of the pandemic“, *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice*, 1(2), S. qyad034. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyad034>.
- Soni, N.J. u. a. (2015) „Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions: Ultrasound and Pleural Effusions“, *Journal of Hospital Medicine*, 10(12), S. 811–816. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/jhm.2434>.
- Soriano, J.B. u. a. (2022) „A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus“, *The Lancet Infectious Diseases*, 22(4), S. e102–e107. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
- Ständiger Arbeitskreis Der Kompetenz- Und Behandlungszentren Für Krankheiten Durch Hochpathogene Erreger (2020) „Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.25646/6539.24>.
- Steinbeis, F. u. a. (2022) „Functional limitations 12 months after SARS-CoV-2 infection correlate with initial disease severity: An observational study of cardiopulmonary exercise capacity testing in COVID-19 convalescents“, *Respiratory Medicine*, 202, S. 106968. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106968>.
- Sun, X.-G. u. a. (2002) „Ventilatory Efficiency during Exercise in Healthy Subjects“,

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166(11), S. 1443–1448.
Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1164/rccm.2202033>.

Szende, A., Janssen, B. und Cabases, J. (Hrsg.) (2014) *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht (NL): Springer.
Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/> (Zugegriffen: 15. Mai 2023).

Takigiku, K. u. a. (2012) „Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain: – Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study –“, *Circulation Journal*, 76(11), S. 2623–2632. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0264>.

Tang, N. u. a. (2020) „Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), S. 844–847. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

Taquet, M. u. a. (2021) „Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19“, *PLOS Medicine*. Herausgegeben von M.E.E. Kretzschmar, 18(9), S. e1003773.
Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>.

Tello, K. u. a. (2019) „Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension“, *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 12(9), S. e009047. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>.

Townsend, L. u. a. (2020) „Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection“, *PLOS ONE*. Herausgegeben von G. Madeddu, 15(11), S. e0240784. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.

Townsend, L. u. a. (2021) „Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity“, *Annals of the American Thoracic Society*, 18(6), S. 997–1003. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.

Trougakos, I.P. u. a. (2021) „Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications“, *Journal of Biomedical Science*, 28(1), S. 9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.

Volpicelli, G. u. a. (2006) „Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome“, *The American Journal of Emergency Medicine*, 24(6), S. 689–696. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.02.013>.

Volpicelli, G. (2013) „Lung Sonography“, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 32(1), S. 165–171. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.1.165>.

Vonk Noordegraaf, A., Westerhof, B.E. und Westerhof, N. (2017) „The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension“, *Journal of the American College of Cardiology*, 69(2), S. 236–243. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>.

Vosko, I., Zirlik, A. und Bugger, H. (2023) „Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease“, *Viruses*, 15(2), S. 508. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/v15020508>.

Wang, D. u. a. (2020) „Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China“, *JAMA*, 323(11), S. 1061. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Wirth, K.J. und Scheibenbogen, C. (2021) „Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)“, *Journal of Translational Medicine*, 19(1), S. 162. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02833-2>.

Wirth, K.J., Scheibenbogen, C. und Paul, F. (2021) „An attempt to explain the neurological symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome“, *Journal of Translational Medicine*, 19(1), S. 471. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03143-3>.

Wonisch, M. u. a. (ohne Datum) „Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie“, S. 11.

Xie, Y. u. a. (2022a) „Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19“, *Nature Medicine*, 28(3), S. 583–590. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.

Xie, Y. u. a. (2022b) „Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19“, *Nature Medicine*, 28(3), S. 583–590. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.

Zhao, J. u. a. (2023) „COVID-19 and cardiovascular complications: updates of emergency medicine“, *Emergency and Critical Care Medicine*, 3(3), S. 104–114. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/EC9.0000000000000095>.

Ziskin, M.C. u. a. (1982) „The comet tail artifact.“, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 1(1), S. 1–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.7863/jum.1982.1.1.1>.

Publikation

Kimmig, L.M. u. a. (2022) „Long-term comprehensive cardiopulmonary phenotyping of COVID-19“, *Respiratory Research*, 23(1), S. 263.

7 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Khodr Tello, geschäftsführender stellvertretender Direktor der medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen, Chefarzt der medizinischen Klinik des Krankenhauses Nordwest Frankfurt. Seine stetige Unterstützung sowie Betreuung ermöglichte die Durchführung dieser Forschungsarbeit. Auch gilt ein besonderer Dank Herrn Dr. med. Zvonimir A. Rako für seine Unterstützung und Betreuung in Erhebung, Auswertung und Interpretation der Daten und Ergebnisse. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Lucas M. Kimmig für seine Unterstützung in Auswertung der Daten. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Ulrich Matt sowie unserer Forschungsgruppe für die Unterstützung in der Durchführung der Studie.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder. Dank ihnen war mir dieser Werdegang möglich, denn sie standen mir bei allen Schwierigkeiten immer stets zu Seite.

8 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift