

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Leistungsfähigkeit zwölf Monate nach SARS-CoV-2-Infektion

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

vorgelegt von
Niklas Karl Grobecker
aus Köln

promoviert am 08. August 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. D. Franzen
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen in Anspruch genommen.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Messergebnisse wurden im MVZ Franzen Institut von Herrn Prof. Dr. Franzen und seinem Team, bestehend aus medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, ohne meine Beteiligung erfasst und mir zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.03.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen tiefen Dank aussprechen, die einen entscheidenden Beitrag zur Fertigstellung dieser Dissertation geleistet haben.

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. Damian Franzen für seine unermüdliche Unterstützung und seine engagierte Betreuung während des gesamten Prozesses. Durch seine stets offene Tür und wertvolle fachliche Beratung konnte diese Arbeit entscheidend vorangebracht werden. Die angenehme, freundliche und konstruktive Arbeitsatmosphäre, die er stets geschaffen hat, machte die Zusammenarbeit nicht nur effektiv, sondern auch äußerst bereichernd.

Ebenso möchte ich dem gesamten Team des MVZ Franzen Institut meinen herzlichen Dank aussprechen. Trotz des intensiven Praxisbetriebs haben alle Teammitglieder mit großem Einsatz, Geduld und Flexibilität dazu beigetragen, dass alle notwendigen Verfahren reibungslos durchgeführt werden konnten und meine Anfragen stets schnell und kompetent beantwortet wurden. Ohne ihre tatkräftige Mithilfe wäre diese Studie nicht realisierbar gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt außerdem dem IMSB für die professionelle statistische Unterstützung, die mir bei der Auswertung und Analyse der Daten sehr geholfen hat.

Mein Dank geht an alle, die mich während dieses anspruchsvollen Prozesses unterstützt und begleitet haben.

für Rolf, Astrid & Lenny.

für Damian.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Definitionen des Long-COVID, des Post-COVID Syndroms und von Langzeitfolgen einer Corona-Infektion	10
2.2 Definition des Begriffs „Langzeitfolgen“ der vorliegenden Arbeit	13
2.3 Pathophysiologie des Long-COVID und des Post-COVID Syndroms	14
2.4 Pulmonale Komplikationen und Spätfolgen	15
2.5 Kardiovaskuläre Komplikationen und Spätfolgen	17
2.6 Ziel der Arbeit	21
2.7 Forschungsfragen	21
2.8 Hypothesen der Arbeit	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Patientengut	23
3.3 Messverfahren und Nachuntersuchungen	25
3.3.1. Die Spiroergometrie	25
3.3.2. Die Blutgasanalyse	33
3.3.3. Norm- und Richtwerte der Testparameter	39
3.3.4. Statistische Auswertung	40
4. ERGEBNISSE	40
4.1 Demographische Auswertung	40
4.1.1. Gruppeneinteilung	40
4.1.2. Geschlecht	41
4.1.3. Alter	42

4.1.4.	BMI	42
4.1.5.	Raucherstatus	43
4.1.6.	Medikation Betablocker	43
4.2	Ergebnisse der Messungen	44
4.2.1.	Maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)	45
4.2.2.	Maximale Sauerstoffaufnahme VO ₂ - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)	48
4.2.3.	Respiratorischer Austauschkoefizient (RER)	51
4.2.4.	Laktatwert (LAC) – Ruhe	53
4.2.5.	Laktatwert (LAC) – max. Last	54
4.2.6.	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz in Ruhe (AaDO ₂ Ruhe)	56
4.2.7.	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz unter maximaler Belastung (AaDO ₂ max. Last)	58
4.2.8.	Atemminutenvolumen (VE) unter Belastung im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)	62
4.2.9.	Sauerstoffpuls (O ₂ Puls) in Relation zum Sollwert (Soll %)	64
5.	DISKUSSION	66
5.1	Fazit	71
5.2	Limitationen	71
5.3	Ausblick	71
6.	APPENDIX	72
7.	LITERATURVERZEICHNIS	78
8.	ANHANG	86
8.1	Abbildungsverzeichnis	86
8.2	Tabellenverzeichnis	87

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-Converting Enzym 2
ARDS	akutes Atemnotsyndrom
CCS	Chronic COVID Syndrome
CT	Computertomographie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FVC	Forced Ventilator Capacity
PASC	post-acute sequelae of COVID 19
PCR	polymerase chain reaction
POTS	posturales Tachykardiesyndrom
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Transferfaktor
VO2 max	aerobe Kapazität

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Nach einer COVID-19-Infektion wurden diverse langfristige pulmonale Probleme beschrieben. Dazu gehören unter anderem Dyspnoe, Abhängigkeit von Beatmungsgeräten, Sauerstoffabhängigkeit, Anomalien bei Lungenfunktionstests und fibrotische Lungenerkrankungen.

Ziel der Arbeit: Untersuchung der Auswirkungen einer Infektion mit SARS-CoV2 auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit 12 und 18 Monate nach Infektion.

Material und Methode: Auswertung der Daten von 22 Probanden nach Ablauf von 12 Monaten (T3) und von 10 Studienteilnehmenden nach 18 Monaten (T4), die bereits 3 Monate (T1) und 6 Monate (T2) nach ihrer akuten COVID-Infektion nachuntersucht worden waren. Das Follow-up beinhaltete eine Spiroergometrie und Blutgasanalysen in Ruhe und unter Belastung und die Ermittlung der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz.

Ergebnisse: Studienteilnehmende mit einer initialen Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach 3 (T1) bis 6 Monaten (T2) konnten in den meisten Fällen nach 12 (T3) und 18 Monaten (T4) wieder eine normale körperliche Leistungsfähigkeit erreichen. Dies geschieht vermutlich durch eine allgemeine Verbesserung der Physiologie des Sauerstofftransports der peripheren Sauerstoffverwertung mit einer effizienteren ventilatorischen Reaktion auf die Belastung.

Ausblick: Weitere Longitudinalstudien mit größeren Kohorten und Follow-up Untersuchungen (> 1 Jahr) sind erforderlich, um unsere Ergebnisse hinsichtlich der langfristigen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion statistisch zu bestätigen.

2. Einleitung

Das Coronavirus Typ 2 des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms (SARS-CoV-2) hat weltweit Millionen von Menschen infiziert und eine mehrjährige Pandemie ausgelöst. Obwohl die höchsten Sterblichkeitsraten vor allem in der älteren Bevölkerung zu beobachten waren, verlagerte sich die Ausbreitung des Virus mit der zunehmenden Impfung der gefährdeten Bevölkerung auf ungeimpfte, jüngere Bevölkerungsgruppen. Das Virus kann die Erkrankung COVID-19 hervorrufen, die sich über den Respirationstrakt ausbreitet und in der Folge in mehreren systemischen Manifestationen äußern kann. Bei COVID-19 treten die Symptome typischerweise 2 bis 14 Tage nach der Exposition auf (mittlere Zeit: Tag 5). In der Regel bessert sich der Zustand innerhalb von 7 bis 10 Tagen. In einigen Fällen jedoch verschlechtert er sich nach dieser Zeitspanne. Eine Betreuung auf der Intensivstation kann erforderlich sein. Trotz dieser Maßnahme kommt es in seltenen Fällen etwa 14 bis 28 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome zum Tod. Die nachfolgende Grafik veranschaulicht die Übersterblichkeit in der BRD aus dem Jahr 2021, die auf die COVID-19-Pandemie zurückgeführt wird (Statistisches Bundesamt, 2021) (s. Abb. 1).

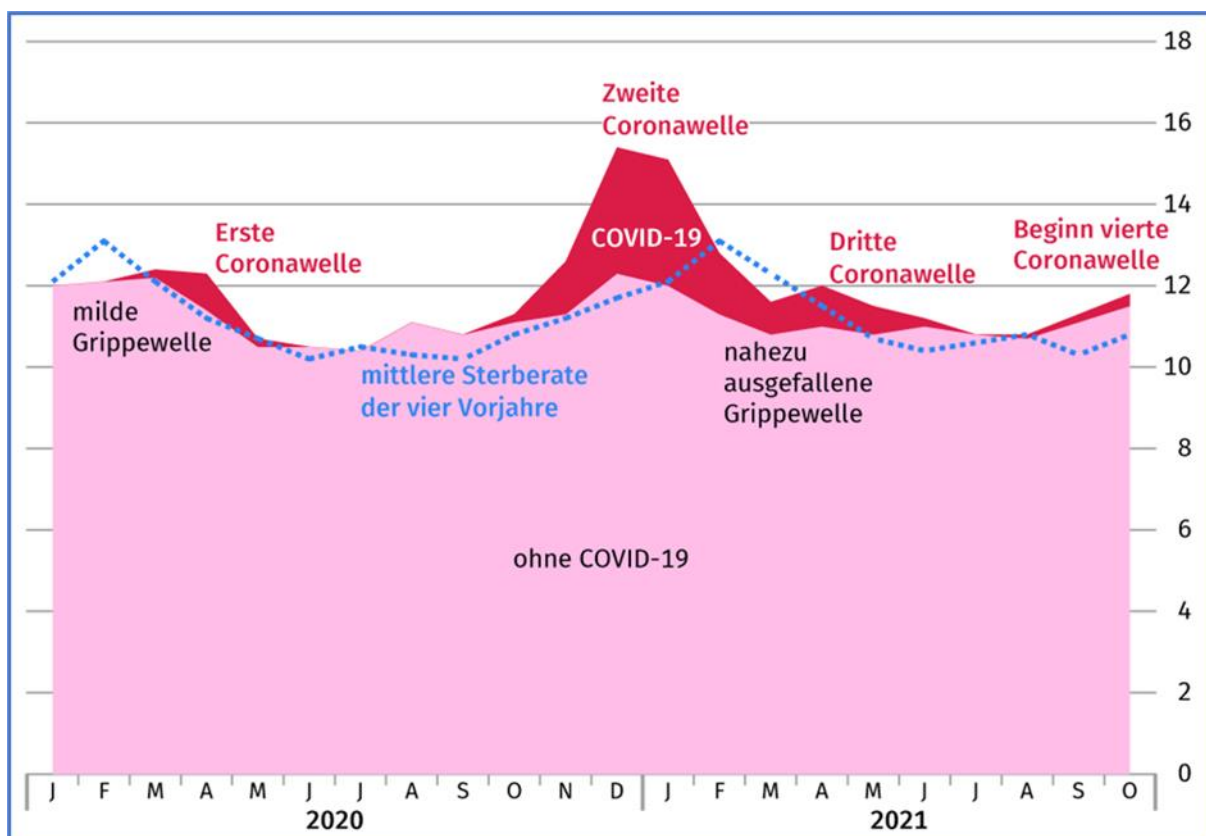


Abbildung 1: Sonderauswertung der Sterbefallzahlen und Bevölkerungsstatistik (Destatis), COVID-19-Todesfälle nach Sterbedatum (RKI); Datenstand: November 2021 (Statistisches Bundesamt, 2021, S. o. S.)

Die Symptome können noch lange nach der Genesung anhalten. Unser Wissen über die COVID-19-Krankheit erweitert sich aufgrund zahlloser internationaler Studien ständig weiter.

Langzeitfolgen und Komplikationen werden von Tag zu Tag besser verstanden. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus werden einige Symptome wie Husten, Belastungsdyspnoe, Muskelschmerzen und Müdigkeit beobachtet, die manchmal monatelang anhalten. Dies gilt insbesondere für die Studienteilnehmenden, die eine schwere COVID-19-Infektion durchgemacht haben. Chronisches Atemversagen und dauerhafte Lungenfibrose können sich bei Patienten und Patientinnen entwickeln, die mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) intubiert wurden und eine invasive mechanische Beatmungstherapie erhalten haben (Larson, Hammond, Oronsky, & Kesari, 2021). Auch wurde bei stattgehabtem SARS nach einer COVID-19 Erkrankung eine eingeschränkte Leistungsfunktion nachgewiesen (Hui, et al., 2005). Das kann einer Verkleinerung der Alveolenoberfläche, die für den Gasaustausch zur Verfügung steht, einer Verminderung von Lungenparametern (Totale Lungenkapazität (TLC), Forcierte Vitalkapazität (FVC), Transferfaktor (TLCO)) und/oder einer Reduzierung der aeroben Kapazität (VO₂, max) geschuldet sein (Cramer, et al., 2020) (Ngai, et al.). Zudem wurde von einer erhöhten Thromboseneigung von Patienten und Patientinnen mit schweren COVID-19 Verläufen berichtet, welche die Gefahr einer Embolie der Lungenarterie mit sich bringt (Larson, Hammond, Oronsky, & Kesari, 2021).

2.1 Definitionen des Long-COVID, des Post-COVID Syndroms und von Langzeitfolgen einer Corona-Infektion

Zu Beginn der Coronavirus-Pandemie 2019 hätte kaum jemand gedacht, dass die Folgen der Krankheit chronisch sein könnten. Der Erreger von COVID-19 ist das akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Wie das "A" im Namen schon sagt, handelt es sich um eine akute Atemwegserkrankung (Hu, Guo, & Zhou, 2020). Im Laufe der Zeit wurden jedoch zunehmend länger andauernde COVID-19-Fälle dokumentiert. Teilweise wurden die Symptome dahingehend interpretiert, dass sie psychischen Ursprungs seien und mit Angst oder Stress zusammenhängen würden (Rubin, 2020).

Der Begriff Long-COVID-Syndrom oder Post-COVID-Syndrom begann sich in der wissenschaftlichen und medizinischen Gemeinschaft durchzusetzen. Es wurden bereits verschiedene Beschreibungen des Long-COVID-Syndroms vorgeschlagen, wobei die häufigste Beschreibung darin besteht, dass die Symptome mehr als 3 Monate nach dem ersten Auftreten der Symptome anhalten (Callard & Perego, 2021) (s. Abb. 2).

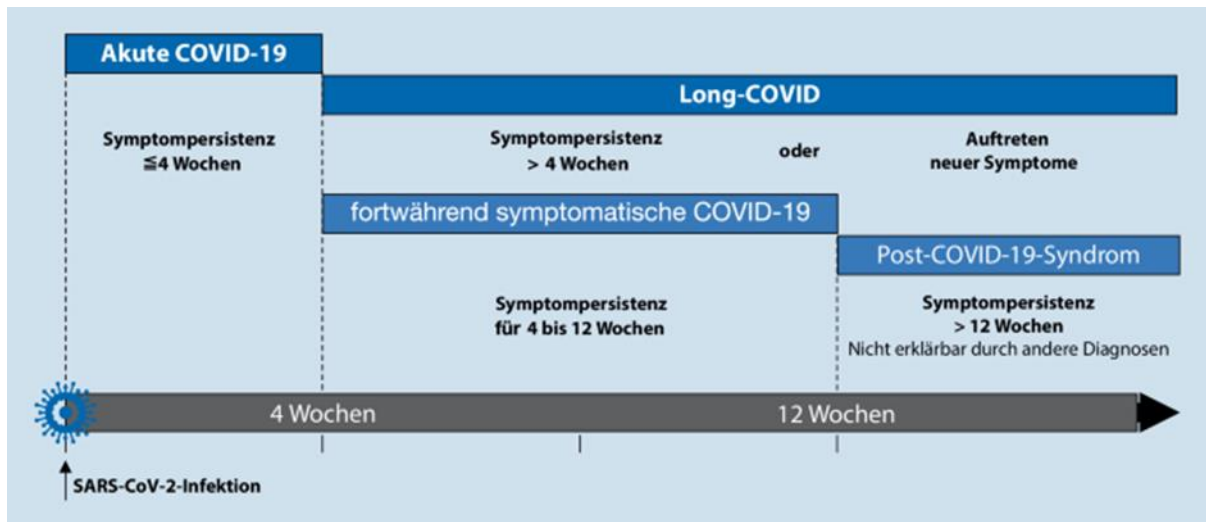


Abbildung 2: Begriffsdefinition COVID-19 und Folgeerscheinungen. Zeitliche Einordnung der COVID-19-Nomenklatur basierend auf Koczulla et al. (2021) und Nice (2020) (Hennings, Oqueka, Harbaum, & Klose, 2022, S. 464)

Langzeitfolgen einer Corona-Infektion sind äußerst facettenreich und können sich interindividuell erheblich unterscheiden. Das Paul Ehrlich Institut fasst unter dem Begriff Langzeitfolgen von COVID-19 alle Phänomene zusammen, die im Rahmen von Long-COVID (oder Post-COVID) auftreten zusammen, indem dort die Definition genannt wird: „Etwas, das erst nach langer Zeit eintritt, oder etwas, das über einen langen Zeitraum anhält“ (Paul Ehrlich Institut, 2022, S. o. S.).

Langzeitfolgen können psychisch oder physisch sein. Zu den neurologischen oder psychiatrischen Long-COVID-Symptomen (etwa 2-3 Mo nach Krankheitsbeginn) zählen Stimmungsschwankungen und/oder ein „Nebel im Kopf“. Es wird sogar von Enzephalitiden oder neu auftretenden Anfallsleiden berichtet (Zubair, McAlpine, & Gardin, 2020). Die Differenzierung wird zudem dadurch erschwert, dass die emotionale Belastung durch die Erkrankung, die anhaltende Symptomatik und die Ungewissheit in Bezug auf den weiteren Verlauf die eigentlichen Gründe für depressive Stimmungen, Ängste oder eine posttraumatische Belastungsstörung sein könnten (del Rio, Collins, & Malani, 2020). Davon zu unterscheiden sind langfristige Folgeschäden von Organen, welche in Zusammenhang mit der Infektion stehen (Walker, Pottinger, & Scott, 2020).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die derzeit am häufigsten verwendeten Begriffe und die verschiedenen Definitionen (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Begriffsdefinitionen (eigene Darstellung)

Terminus	Definition
Long-COVID-Syndrom	Langfristige COVID-19-Erkrankung, die zyklisch, progressiv und mehrphasig verläuft (Callard & Perego, How and why patients made Long Covid., 2021).
	Vorhandensein von Symptomen über 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn hinaus (National Institute for Health and Care Excellence, 2021).
	Multiorgan-Symptome, die noch Monate nach einer akuten COVID-19-Infektion auftreten (Altmann & Boyton, 2021).
	Symptome, die länger als 100 Tage andauern (Nath, 2020).
	Symptome, die länger als 2 Monate andauern (Brodin, 2021).
	Symptome, die länger als 4 Wochen nach der Erstinfektion oder Diagnose anhalten (Mendelson, Nel, & Blumberg, 2020).
Post-COVID-Syndrom	Symptome, die länger als 4 Wochen nach dem ersten Auftreten der Symptome anhalten (Nalbandian, Sehgal, & Gupta, Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med, 2021).
	Symptome, die länger als 3 Monate nach dem ersten Auftreten der Symptome anhalten (Venkatesan, 2021).
Langzeitfolgen von COVID-19	Etwas, das erst nach langer Zeit eintritt, oder etwas, das über einen langen Zeitraum anhält (Paul Ehrlich Institut, 2022).

Zu weiteren in der Literatur verwendeten Begriffen gehören beispielsweise „post-acute sequelae of COVID 19“ (PASC), „Chronic COVID Syndrome“ (CCS) oder „COVID 19 long-hauler“ (Yong, 2021).

Die nachfolgende Tabelle listet die häufigsten Langzeitfolgen, die Studienteilnehmende über die eigentliche Krankheitsphase hinaus beklagten (Lenzen-Schulte, 2020) (s. Abb. 3).

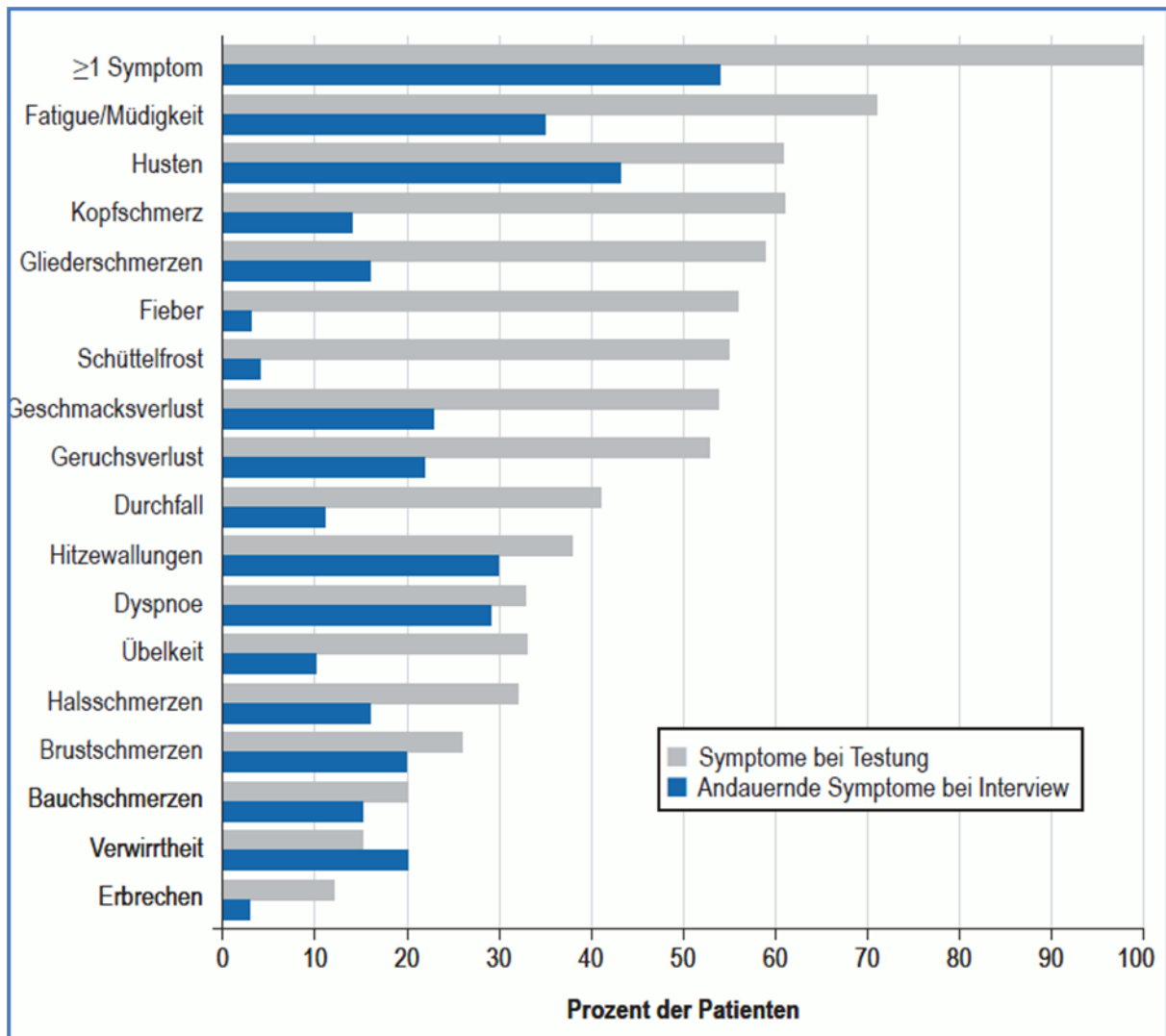


Abbildung 3: COVID-19-Symptome, die „long hauler“ über die eigentliche Krankheitsphase hinaus beklagen (Lenzen-Schulte, 2020, S. A-2417)

2.2 Definition des Begriffs „Langzeitfolgen“ der vorliegenden Arbeit

Die Endpunkte der vorliegenden Studie fokussieren sich auf die Lunge und basieren auf Ergebnisse der Bodyplethysmographie inklusive Diffusionstestung nach der Single-Breath-Methode und der Spiroergometrie sowie die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz von Studienteilnehmenden 12 Monate (und 18 Monate) nach stattgehabter akuter COVID-19 Infektion. Als Langzeitfolgen werden hier alle Einschränkungen auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit angesehen, die sich durch die mögliche Differenz der Messwerte im Vergleich zu den Normwerten ergeben.

2.3 Pathophysiologie des Long-COVID und des Post-COVID Syndroms

Obwohl die genauen Mechanismen, die für die langfristigen Komplikationen einer COVID-19-Infektion verantwortlich sind, nach wie vor unbekannt sind, gibt es eine Reihe von pathophysiologischen Mechanismen des Virus, die für diese Langzeitsymptome und Folgeerscheinungen verantwortlich sein könnten. Zu den möglichen pathophysiologischen Mechanismen gehört die direkte Schädigung des viralen Gewebes; der Eintrittsrezeptor für SARS-CoV-2, das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2), wird an verschiedenen Stellen im Körper exprimiert und ermöglicht dem Virus das Eindringen in die Zielzellen durch Aktivierung seines Spike-Proteins durch die Transmembran-Serinprotease 2 (Gupta, et al., 2020). Diese Rezeptoren werden in Epithelzellen, nasalen Becherzellen, gastrointestinalen Epithelzellen, β -Zellen der Bauchspeicheldrüse und Nierenpodozyten exprimiert, was darauf hindeutet, dass eine direkte Gewebeschädigung ein primärer Mechanismus der SARS-CoV-2-Infektion sein könnte, der auch zu den längerfristigen Komplikationen beitragen kann (Ziegler, et al., 2020). Studien zu Beginn der Pandemie zeigten, dass Endothelzellen eine hohe Expression von ACE2 aufwiesen und dass die COVID-19-Infektion zu einer erheblichen Veränderung der Integrität der Gefäßbarriere und zur Förderung eines prokoagulativen Zustands führte (Jin, et al., 2020). Die langfristigen Folgen dieser Veränderungen wurden in Follow-up-Studien an Überlebenden von COVID-19 beobachtet, wobei sich bei 71% der Studienteilnehmenden pulmonale radiologische Anomalien und bei 25% der Studienteilnehmenden 3 Monate nach der COVID-19-Infektion funktionelle Anomalien zeigten (Zhao, et al., 2020).

Neben der direkten zellulären Infektion gibt es mehrere andere Mechanismen, die die Pathophysiologie erklären können, die zu COVID-19-Multiorganerkrankungen führt. Andere vorgeschlagene Wege, die zu langfristigen COVID-19-Infektionskomplikationen führen, sind Endothelschäden, Dysregulation des Immunsystems und Hyperkoagulabilität, die häufig zu Thrombosen führt (Nalbandian, et al., 2021). Eine Dysregulation des Immunsystems wurde aufgrund der Entdeckung autoreaktiver T-Zellen in Autopsien verstorbener, mit COVID-19 infizierter Personen vermutet, die wahrscheinlich auf ähnliche Mechanismen wie bei Autoimmunerkrankungen zurückzuführen sind (Ehrenfeld, et al., 2020).

Ähnliche Studien über die Langzeitkomplikationen des SARS-CoV-1-Virus, des Vorgängers des 2003 aufgetretenen SARS-CoV-2-Virus, berichteten über ähnliche Komplikationen und Folgeerscheinungen sowie Langzeitkomplikationen (Ngai J. , et al., 2010). Beide Viren haben denselben Wirtszellrezeptor in ACE2, was auf ähnliche Mechanismen des Zelleintritts hindeutet; SARS-CoV-2 hat jedoch eine stärkere Affinität zum Rezeptor und verfügt über eine zusätzliche Spaltstelle, was eine effektivere Infektion und möglicherweise schwerere Langzeitkomplikationen ermöglichen kann (Shang, et al., 2020).

Bei Studienteilnehmenden mit symptomatischem Long-COVID-Syndrom wurde festgestellt, dass sie entweder PCR-negativ oder PCR-positiv sind und eine persistierende Infektion mit SARS-CoV-2 auf niedrigem Niveau aufweisen (Ngai J. , et al., 2010). Im Falle einer persistierenden PCR-positiven Infektion ist ein möglicher Mechanismus, der längerfristige Symptome erklären könnte, eine SARS-CoV-2-spezifische CD8-T-Zell-Antwort von erhöhtem Umfang und Ausmaß, die in einer dänischen Studie an Studienteilnehmenden mit post-symptomatischem COVID-19 gefunden wurde (Shang, et al., 2020). Bemerkenswert ist, dass bei einigen dieser Personen eine PCR-positive Ausscheidung des Virus über 3 Monate nach der Erstinfektion festgestellt wurde (Shang, et al., 2020).

2.4 Pulmonale Komplikationen und Spätfolgen

Patienten und Patientinnen unterscheiden sich hinsichtlich des klinischen Bildes und des zeitlichen Verlaufs der Symptome deutlich. Obwohl SARS-CoV-2 weitreichende Auswirkungen auf den gesamten Körper haben kann, bleibt COVID-19 in erster Linie eine Erkrankung der Atemwege. Da die Lunge das am stärksten betroffene Organ ist und die langanhaltenden Auswirkungen nach einer COVID-Erkrankung hauptsächlich das Lungensystem betreffen, ist es von entscheidender Bedeutung, den Ausgang der Erkrankung zu definieren und mögliche Korrelationen zu Risikofaktoren aufzudecken. So können die Personen detektiert werden, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen Funktionsverlust der Lunge besteht.

Nach einer COVID-19-Infektion sind zahlreiche langfristige pulmonale Komplikationen beschrieben worden. Dazu gehören unter anderem Dyspnoe, Abhängigkeit von Beatmungsgeräten, Sauerstoffabhängigkeit, Anomalien bei Lungenfunktionstests (PFT) und fibrotische Lungenerkrankungen. Das häufigste pulmonale Symptom, das nach einer COVID-19-Infektion berichtet wird, ist Dyspnoe, die bei 23 bis 53% der Patienten und Patientinnen etwa 2 Monate nach Auftreten der Symptome anhalten kann (Chopra, Flanders, O'Malley, Malani, & Prescott, 2021). In einer Studie von Sommer et al. (2022) werden die möglichen Mechanismen, die der Dyspnoe bei Long-COVID potenziell zugrunde liegen können in einer Grafik zusammengefasst (s. Abb. 4).

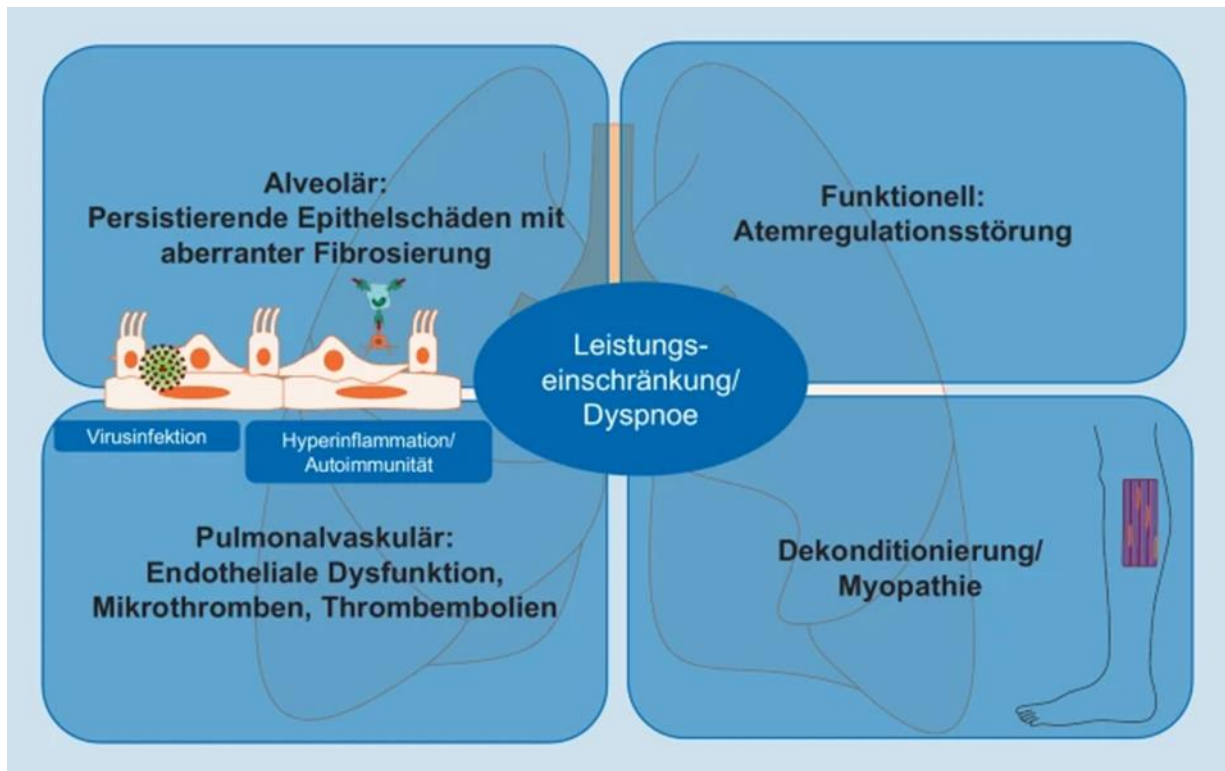


Abbildung 4: Leistungseinschränkung/Dyspnoe (Sommer & Schmeck, 2022)

Zusätzlich zu den subjektiven Symptomen kann eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu langfristigen objektiven Veränderungen der Lungenphysiologie führen. Bei bis zu 6,6% der Überlebenden wurde bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus eine Sauerstoffabhängigkeit festgestellt (Chopra, Flanders, O'Malley, Malani, & Prescott, 2021). Bei Studienteilnehmenden mit Atemversagen, die einen Luftröhrenschnitt benötigen, ist die langfristige Entwöhnung von der Beatmungsmaschine oft nicht erfolgreich. Bei 1.890 tracheostomiepflichtigen Patienten und Patientinnen in Spanien gelang die Entwöhnung von der mechanischen Beatmung nach einem Monat nur bei 48% der Studienteilnehmenden (Martin-Villares, Perez Molina-Ramirez, Bartolome-Benito, & Bernal-Sprekelsen, 2021).

Anomalien der Lungenfunktion, die durch Lungenfunktionstests (PFT) ermittelt wurden, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. In einer Studie an 55 nicht kritisch kranken Studienteilnehmenden mit COVID-19 in China wurden bei der PFT-Bewertung während einer dreimonatigen Nachbeobachtungszeit bei 25% der Studienteilnehmenden Anomalien festgestellt; wobei eine Verringerung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) am häufigsten war (16%) (Zhao, et al., 2020). Ähnliche Beobachtungen machten Salem et al. mit einer erhöhten Rate an restriktiven Lungenbefunden im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen (Salem, et al., 2021). Auch bei einer signifikanten Anzahl von Studienteilnehmenden, die sich von COVID-19 erholt haben, bleiben radiologische Anomalien bestehen. Bei der Untersuchung etwa 3 Monate nach der Entlassung nach einer schweren COVID-19-Pneumonie (definiert als Atemfrequenz >30, SpO₂ < 90% bei Raumluft oder schwere Atemnot und klinische Anzeichen einer Lungenentzündung) wiesen 81% abnorme

Befunde im Thorax-CT auf (Balbi, et al., 2021). Der fortschreitende Grad der Lungenfibrose und die langfristige Verschlechterung der Erkrankung werden mit fortschreitender Langzeiterfahrung mit SARS-CoV-2 immer besser definiert und verstanden (Desai, Lavelle, Boursiquot, & Wan, 2022).

Es gibt verschiedene Mechanismen, durch die SARS-CoV-2 die Lunge schädigen kann. Viele der Veränderungen, die infolge einer akuten Infektion auftreten, können die Fibrose fördern und zu langfristigen Komplikationen führen. Das direkte Eindringen des Virus in Zellen, insbesondere in Alveolarepithelzellen vom Typ II, die die Epithelbarriere stabilisieren, führt zum Zelltod, der wiederum einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine zur Folge hat. Die daraus resultierende diffuse alveoläre Schädigung und die Zytokine rekrutieren Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophile, die wiederum Fibroblasten rekrutieren, die schließlich zur Fibrose führen (McDonald, 2021). Neben der direkten Schädigung des Lungenparenchyms wurde auch eine Schädigung des Lungengefäßsystems beschrieben. Frühe Autopsiestudien zeigten das Vorhandensein von Mikrothromben in den kleinen Gefäßen des pulmonalen Gefäßsystems (Wichmann, 2020).

Die meisten Überlegungen zum Management nach der Entlassung eines Studienteilnehmenden mit COVID-19 betreffen die Antizipation, Überwachung und Unterstützung der zuvor beschriebenen Komplikationen. In einem von Lutchmansingh et al. veröffentlichten Konzept für die Genesungsphase nach der COVID-19-Erkrankung wird eine frühzeitige und umfassende Beurteilung nach der Krankenhausentlassung empfohlen (Lutchmansingh, et al., 2021). Dazu gehören serielle Untersuchungen in der Klinik auf Symptome sowie die Bestimmung von Labormarkern, serielle PFTs, ein 6-Minuten-Gehtest und eine hochauflösende Computertomographie der Lunge innerhalb von 3 Monaten. Ein Patient kann in die Routineversorgung seiner Hausarztpraxis zurückkehren, wenn die Symptome verschwunden sind oder sich die bei der diagnostischen Bewertung beobachteten Anomalien im Laufe eines Jahres der Genesung normalisiert haben. Alternativ sollte bei Studienteilnehmenden mit anhaltenden Symptomen oder Anomalien eine Überweisung an einen Spezialisten für die Behandlung fortgeschrittener Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden (Lutchmansingh, et al., 2021). Studienteilnehmende, die auf einer Intensivstation stationär behandelt werden mussten, bedürfen nach der Infektion möglicherweise einer sorgfältigeren Beurteilung und diagnostischen Untersuchung, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für Langzeitkomplikationen besteht (Lutchmansingh, et al., 2021).

2.5 Kardiovasculäre Komplikationen und Spätfolgen

Kardiale Symptome sind eine häufige Beschwerde nach der Entlassung aus dem Krankenhaus nach COVID-19. Carfi et al. beschrieben Brustschmerzen bei bis zu 21% der Studienteilnehmenden 60 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. Auch

Herzklopfen wurde bei bis zu 9% der Studienteilnehmenden als häufiges Symptom bei der 60-tägigen Nachuntersuchung beschrieben (Carfi, Bernabei, & Landi, 2020).

Zhao et al. (2020) rekrutierten 94 Studienteilnehmende mit einer vor einem Jahr stattgehabten akuten COVID-19-Infektion, um die Langzeitfolgen prospektiv zu erfassen. Dokumentiert wurden Symptome, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychologische Fragebögen, ein 6-Minuten-Gehtest, ein CT des Brustkorbs, Lungenfunktionstests und Bluttests. Zehn Studienteilnehmende (9,4%) hatten eine Beeinträchtigung der diffundierenden Kapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO). Die Harnstoff-Stickstoff-Konzentration bei der Aufnahme war signifikant mit einer beeinträchtigten DLCO verbunden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass lungenstrukturelle Anomalien vorlagen und pulmonale Diffusionskapazitäten bei den überlebenden COVID-19- Studienteilnehmenden stark eingeschränkt waren (Zhao, et al., 2020).

Faverino et al. (2022) führten eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie mit 287 Studienteilnehmenden durch, die mit einer SARS-CoV-2-Pneumonie ins Krankenhaus eingeliefert worden waren und nach einem Jahr nachbeobachtet wurden. Ziel dieser Studie war es, pulmonale Folgeerscheinungen einer SARS-CoV-2-Pneumonie 12 Monate nach der Entlassung zu identifizieren und zu charakterisieren. Es wurden DLCO-Beeinträchtigungen, die überwiegend leichter Natur waren und sich bei der 6-monatigen Nachbeobachtung verbesserten, häufiger in der "Nur-Sauerstoff"- und "IMV"-Gruppe (53% bzw. 49% der Studienteilnehmenden) beobachtet als in der "CPAP"-Gruppe (29%). Zudem hatten ältere Studienteilnehmende, die eine IMV benötigen, ein höheres Risiko für die Entwicklung radiologischer pulmonaler Folgeerscheinungen. Über Dyspnoe berichteten 35% der Studienteilnehmenden, wobei es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab, verglichen mit 29% bei der 6-monatigen Nachuntersuchung. Somit waren DLCO-Veränderungen und nicht-fibrotische interstitielle Lungenanomalien ein Jahr nach einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer SARS-CoV-2-Pneumonie häufig. Dies gilt insbesondere für ältere Studienteilnehmende, die eine höhere Beatmungsunterstützung benötigten (Faverio, et al., 2022).

Eine Autorengruppe um Liao et al. (2020) untersuchte 172 COVID-19-Patienten und Patientinnen 3 Monate nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus. Eine abnorme Lungenfunktion wurde bei 11 (6,4%) Studienteilnehmenden und eine abnorme Funktion der kleinen Atemwege (FEF_{25-75%}) bei 12 (7,0%) festgestellt. Sechs (3,5%) Studienteilnehmende hatten eine obstruktive und 6 (3,5%) eine restriktive Beatmungsstörung. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Lungenfunktionsparametern zwischen der nicht-schweren und der schweren Gruppe festgestellt. Von 142 COVID-19-Studienteilnehmenden, die sich einer CT-Untersuchung unterzogen, wiesen 122 (85,9%) restliche CT-Anomalien und 52 (36,6%) chronische und fibrotische Veränderungen auf. Die

festgestellten Lungenfunktionsanomalien hingen nicht von der Schwere der Erkrankung während des Krankenhausaufenthalts ab (Liao, et al., 2020).

Zhou et al. (2021) konzentrierten sich in ihrer Langzeit-Follow-up-Studie über die gesundheitlichen Folgen von COVID-19 bei nicht-schweren Fällen.

Abgesehen von den subjektiven Herzsymptomen, die als Teil der Langzeitfolgen einer Infektion mit SARS-CoV-2 beschrieben wurden, gab es auch mehrere messbare Ergebnisse. Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 wurde über ein erhöhtes Auftreten des posturalen Tachykardiesyndroms (POTS) berichtet; wobei die genaue Prävalenz noch untersucht wird (Raj, et al., 2021). Einige der langfristigen kardiovaskulären Auswirkungen von COVID-19 werden als Folge einer akuten Infektion beobachtet. In einer großen Studie mit jungen, gesunden College-Leistungssportlern wurde bei 2,3% der Teilnehmer eine Myokarditis festgestellt, wobei es sich in den meisten Fällen um eine subklinische Myokarditis handelte, die mittels kardialer Magnetresonanztomographie nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurde bei der routinemäßigen kardialen Kernspintomographie von 100 Studienteilnehmenden, die mit COVID-19 entlassen wurden, bei 60% eine anhaltende Entzündung und bei 71% der Studienteilnehmenden eine anhaltende Erhöhung des hochempfindlichen Troponin T festgestellt (Puntmann, et al., 2020). Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist umstritten, da über ähnliche Studien bei anderen Atemwegserkrankungen nicht berichtet wurde. Die Resultate scheinen jedoch darauf hinzudeuten, dass die kardialen Auswirkungen einer Infektion mit SARS-CoV-2 länger andauern können (Puntmann, et al., 2020).

Schließlich hat sich gezeigt, dass die akute Phase von COVID-19 mit einer hohen Rate an abnormen Befunden in der Echokardiographie verbunden ist (Dweck, et al., 2020). In einer prospektiven Studie mit 1.216 Studienteilnehmenden, die mit COVID-19 eingeliefert wurden, wiesen 55% der Studienteilnehmenden ein abnormales Echokardiogramm auf; darunter 46% der 901 Studienteilnehmenden ohne vorbestehende Herzerkrankung (Dweck, et al., 2020). Obwohl keine Daten zu den echokardiografischen Befunden bei der langfristigen Follow-up veröffentlicht wurden, müssen die in der Akutsituation beobachteten Komplikationen bei der langfristigen Versorgung dieser Studienteilnehmenden berücksichtigt werden (Desai, Lavelle, Boursiquot, & Wan, 2022).

Es wurden verschiedene Mechanismen für die Pathogenese der durch SARS-CoV-2 verursachten Herzschiäden vorgeschlagen. Die gesammelten Daten früherer deskriptiver Autopsiestudien haben bei der histologischen Analyse des Herzens verschiedene Befunde ergeben. Darunter sind die interstitielle entzündliche Infiltration, Myokardhypertrophie und Myokardnekrose sowie RT-PCR-Positivität für SARS-CoV-2 (Kang, et al., 2020). SARS-CoV-2 hat eine Affinität für den ACE2-Rezeptor auf der Zelloberfläche, was der Mechanismus ist, über den das Virus direkt in die Zellen eindringt (Shang, et al., 2020). In einer Studie zur

Einzelzell-RNA-Sequenzierung wurde gezeigt, dass die ACE2-Expression in 7,5% der Myozyten vorhanden ist, was diese zu einem Organ mit erhöhtem Risiko für eine direkte virale Schädigung macht (Zou, et al., 2020). Diese These wurde durch Autopsiestudien bestätigt, bei denen die virale RNA von SARS-CoV-2 im Myokard von 61,5% der Studienteilnehmenden nachgewiesen wurde (Lindner, et al., 2020). Bei den Studienteilnehmenden mit der höchsten Viruslast (>1.000 Kopien) kam es auch zu einer erhöhten Expression von Zytokinen (Lindner, et al., 2020). Diese erhöhte Expression von Zytokinen wurde auch als ein Mechanismus der Herzschiädigung vorgeschlagen, der zu endothelialer Dysfunktion, Plaque-Instabilität, Myokardinfarkt und Myokardschäden führt (Guzik, et al., 2020).

Was speziell die Ursache der Myokarditis betrifft, so führt das virale Antigen nach dem Eindringen in die Zelle zu einer zellvermittelten Toxizität durch CD8+ T-Lymphozyten mit einer damit verbundenen Myokardentzündung. Sowohl die langfristigen als auch die kurzfristigen kardiovaskulären Komplikationen und Folgeerscheinungen von COVID-19 werden durch diese verschiedenen Mechanismen hervorgerufen (Siripanthong, et al., 2020).

Alle Studienteilnehmenden mit bekannten kardiovaskulären Komplikationen der akuten Infektion und diejenigen, die in der Spätphase der Erkrankung, d. h. mehrere Wochen bis Monate nach der akuten Infektion, kardiovaskuläre Beschwerden entwickeln, sollten zur Untersuchung an einen Facharzt für Kardiologie überwiesen werden (Richter, et al., 2021). Die Untersuchung des Studienteilnehmenden sollte eine umfassende Beurteilung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie ein 12-Kanal-EKG umfassen, wobei je nach klinischem Szenario kardiale Biomarker und kardiovaskuläre Bildgebung in Betracht gezogen werden sollten (Richter, et al., 2021). Da die Erfahrungen mit COVID-19-Komplikationen und -Folgen weiter zunehmen, wurde vorgeschlagen, unsere Erfahrungen mit Nicht-COVID-19-Erkrankungen als Richtschnur für unser Vorgehen heranzuziehen (Hendren, Drazner, Bozkurt, & Cooper, 2020). Bei jedem Studienteilnehmenden mit einer Myokarditis-Diagnose sollten frühestens 3 bis 6 Monate nach der Diagnose ein Ruheechokardiogramm, ein 24-Stunden-Holter-Monitor und ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Dabei sollte eine Wiederaufnahme der Arbeit erst dann erfolgen, wenn sich die kardialen Biomarker und Entzündungsmarker normalisiert haben, die Arrhythmie verschwunden ist und sich die Ventrikelfunktion normalisiert hat (Hendren, Drazner, Bozkurt, & Cooper, 2020).

In ähnlicher Weise sollten Studienteilnehmende, die eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion entwickeln, gemäß den aktuellen Leitlinien für Herzinsuffizienz behandelt werden. Obwohl es anfänglich Bedenken gegen den Einsatz einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aufgrund der Affinität des Virus zu ACE2-Rezeptoren gab, zeigten randomisierte Daten über die Fortsetzung oder das Absetzen der RAAS-Hemmung bei hospitalisierten Studienteilnehmenden mit COVID-19 keinen Unterschied in den Ergebnissen. Daher wird in den Leitlinien der Gesellschaft derzeit empfohlen, RAAS-bezogene

Behandlungen bei Studienteilnehmenden mit COVID-19 wie angegeben fortzusetzen (Bozkurt, Kovacs, & Harrington, 2020). Zudem wurde der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Statinen bei kritisch kranken Studienteilnehmenden mit COVID-19 untersucht, wobei der vermutete Mechanismus des Nutzens in ihren antithrombotischen und entzündungshemmenden Eigenschaften liegt. An der INSPIRATION-S-Studie nahmen Intensivpatienten mit bestätigter COVID-19 teil, die nach dem Zufallsprinzip entweder Atorvastatin 20 mg täglich oder Placebo erhielten. Bei der Bewertung des primären zusammengesetzten Endpunkts - Gesamtmortalität nach 30 Tagen, venöse oder arterielle Thrombose oder Behandlung mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) - zeigte Atorvastatin keinen Vorteil gegenüber Placebo (Bikdeli, 2021).

2.6 Ziel der Arbeit

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der Studie, die Langzeitfolgen einer Infektion mit SARS-CoV2 auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Das Follow-up beinhaltet eine Spiroergometrie und Blutgasanalysen in Ruhe und unter Belastung. Als zusätzlicher Parameter wurde bei T3 und T4 die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ermittelt. Die vorliegende Studie wertet die Daten der Nachuntersuchungen von 22 Probanden nach Ablauf von 12 Monaten (T3) und von 10 Studienteilnehmenden nach 18 Monaten (T4) aus, die bereits 3 Monate (T1) und 6 Monate (T2) nach ihrer akuten COVID-Infektion nachuntersucht worden waren.

Die COVID-19 Studienteilnehmenden wurden anhand der Schwere ihres Krankheitsverlaufs vier Untergruppen zugeteilt. Die Studienteilnehmenden der ersten beiden Gruppen rekrutieren sich aus Studienteilnehmenden mit asymptomatischen (Subgruppe 1) oder milden Verläufen (Subgruppe 2). Die Gruppen 3 und 4 bestehen aus Probanden mit mittelschwerer (Subgruppe 3) und schwerer Symptomatik (Subgruppe 4).

Es soll die Annahme überprüft werden, dass die Studienteilnehmenden der ersten beiden Gruppen eine bessere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und eine kürzere andauernde Einschränkung der Lungenfunktion haben, als die Probanden der dritten und vierten Gruppe. Da es sich bei der COVID-19-Krankheit nicht nur um eine akute Infektion, sondern um ein komplexes Krankheitsbild mit Komplikationen nach der Infektion und Langzeitfolgen handelt, wurden Studienteilnehmende nach der Entlassung nach 3 Monaten (T1), 6 Monaten (T2) nach 12 Monaten (T3) und nach 18 Monaten (T4) nachuntersucht.

2.7 Forschungsfragen

Aus dem Ziel der Arbeit leiten sich die folgenden Forschungsfragen ab, die sowohl den qualitativen Aspekt potenzieller Langzeitfolgen auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit als auch den quantitativen Aspekt berücksichtigen:

- Wie stellten sich die Werte der Spiroergometrie und der Blutgasanalysen bei Studienteilnehmenden 12 und 18 Monate nach Infektion mit SARS-CoV2 im Vergleich zu Normwerten dar?
- Wie veränderten sich die Werte der Spiroergometrie und der Blutgasanalysen bei Studienteilnehmenden mit Langzeitfolgen einer Infektion mit SARS-CoV2 im zeitlichen Verlauf nach 12 und 18 Monaten?

2.8 Hypothesen der Arbeit

Die Nullhypothesen der Arbeit lauten:

- Es gibt keinen Unterschied zwischen den Werten der Spiroergometrie und der Blutgasanalysen im Vergleich zu Normwerten und in Abhängigkeit von der Schwere einer stattgehabten Infektion mit SARS-CoV2 hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf nach 12 und 18 Monaten.
- Es gibt keinen Unterschied zwischen den Werten der Spiroergometrie und der Blutgasanalysen in Abhängigkeit von der Schwere einer stattgehabten Infektion mit SARS-CoV2 hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf nach 12 und 18 Monaten im Vergleich zu den Werten nach 3 und 6 Monaten.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine Analyse von Messdaten, die im Rahmen einer Follow-up Untersuchung von Studienteilnehmenden gewonnen wurden, bei denen 12 Monate und 18 Monate zuvor eine Infektion mit SARS-CoV2 festgestellt worden war. Im Rahmen einer Dissertation von Patrik Huppertz waren die Studienteilnehmenden bereits nach 3 Monaten und nach 6 Monaten nachuntersucht worden, so dass Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung abgeleitet werden können.

Die folgende Grafik veranschaulicht das Studiendesign (s. Abb. 5).

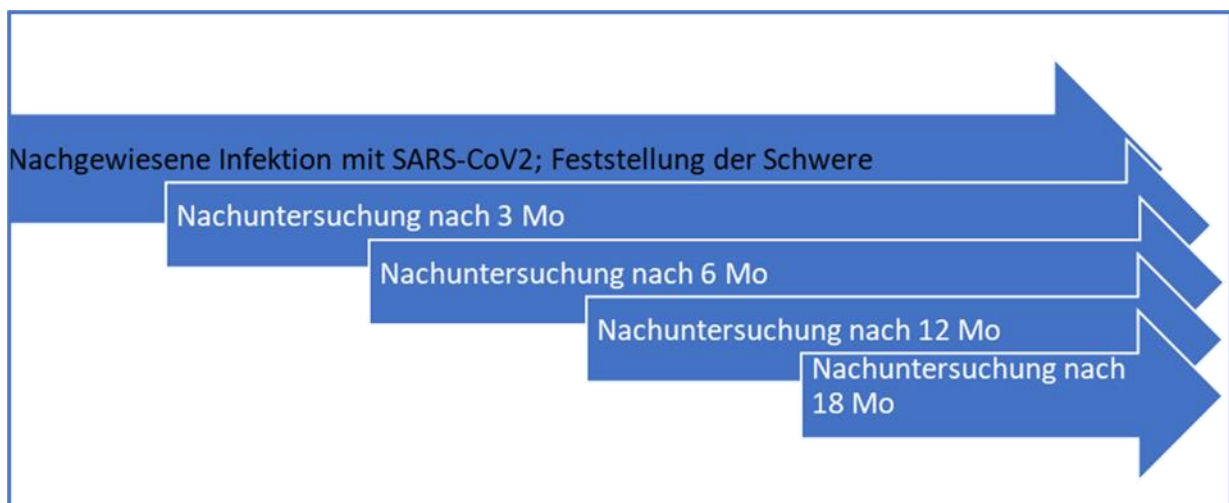


Abbildung 5: Studiendesign (eigene Darstellung)

3.2 Patientengut

Die Patientenrekrutierung erfolgte aus dem vorhandenen Patientenstamm des MVZ Franzen Institut und wurde mit Hinblick auf die vorhandenen Datensätze der 3- und 6- Monatskontrollen um die der 12- und 18 Monate erweitert.

Dabei lag ein besonderer Fokus auf der Vollständigkeit der Datensammlung während der Akquise; so wurden ausschließlich Daten von Studienteilnehmenden verwendet, welche einen vollständigen und nachvollziehbaren Datensatz vorwiesen.

Die Zuteilung der Studienteilnehmenden zu den vier beschriebenen Subgruppen erfolgte aufgrund der nachfolgend aufgeführten Kriterien (s. Tab. 2):

Tabelle 2: Zuteilung der Studienteilnehmenden zu den 4 Subgruppen

Gruppe	Kriterium
1	Asymptomatische Träger: PCR-Nachweise von SARS-CoV2 im Nasen-Rachen-Abstrich, keine Symptome, keine Therapie notwendig
2	Leichte Erkrankung: milde Symptome (ambulante Behandlung mit z.B. leichtem Fieber, Halsschmerzen, leichten Kopf und Gliederschmerzen, geringe gastrointestinale Beschwerden, Geschmacks und Geruchsstörungen, Bewusstsein ungetrübt, keine Bettlägerigkeit)
3	Mittelschwere Erkrankung: erhebliche Symptome, die ambulant oder stationär behandelt wurden, mit z.B. temporärer Bettlägerigkeit, Vermehrte Atemarbeit und leichte Luftnot, erhebliches Fieber, Schwäche, Gliederschmerzen und/oder Krankheitsgefühl. ggf. Durchfall. Allenfalls milde Bewusstseinsstörung
4	Schwere Erkrankung: mit schweren Symptomen (Luftnot, Schwäche) und intensivmedizinischer Behandlung, ggf. künstliche Beatmung, Zytokinsturm, ARDS, Bewusstseinsstörung

Die Studienteilnehmenden waren ausnahmslos erwachsene Patienten und Patientinnen mit einer stattgehabten und gesicherten Infektion mit SARS-CoV2. Personen mit Vorerkrankungen, die eine körperliche Belastung im Rahmen der Spiroergometrie verbieten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Auf der anderen Seite des Spektrums wurden Leistungssportler ebenfalls ausgeschlossen, da für diese Gruppe abweichende Normwerte hätten zugrunde gelegt werden müssen.

Die nächste Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Erkrankung	nachgewiesene und überstandene Infektion mit SARS-CoV2	Infektion mit SARS-CoV2 mit letalem Ausgang
Lebensalter	18 - 80 Jahre	< 18 oder > 80 Jahre
Schriftliche Einverständniserklärung	liegt vor	liegt nicht vor oder wurde widerrufen
Komorbiditäten	Keine Erkrankungen, die eine schwere körperliche Belastung verbieten	Akute Atemwegsinfektion, Zustand nach Herztransplantation,

		Myokardinfarkt, angeborenem Herzfehler, Lungentransplantation, Reinfektion mit SARS-Cov2
Schwangerschaft/Stillzeit	nein	ja
Körperliche Verfassung vor der Erkrankung	Altersentsprechendes körperliches Leistungsvermögen	Leistungssportler, Lungenkranke

3.3 Messverfahren und Nachuntersuchungen

Als Messverfahren kamen in der vorliegenden Arbeit die Spiroergometrie und die Blutgasanalyse zum Einsatz. Die folgende Grafik veranschaulicht den zeitlichen Ablauf der Gewinnung der Messwerte (s. Abb. 6).

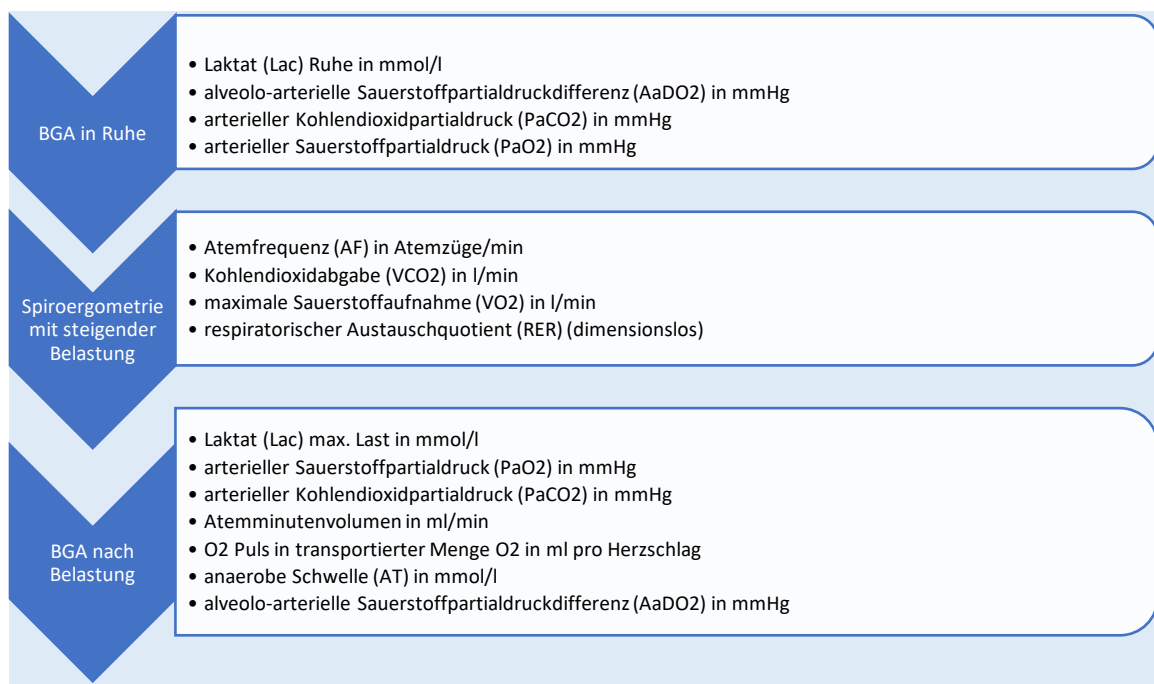


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der Gewinnung der Messwerte (eigene Darstellung)

3.3.1. Die Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (Synonym: Ergospirometrie) wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Erkrankungen der Lunge und des Herzkreislauf-Systems eingesetzt. Während eine Ergometrie die Arbeitsleistung der Muskeln misst, steht die Spirometrie für die medizinische

Untersuchung des Atems samt seiner Zusammensetzung. Insgesamt kennzeichnet die Spiroergometrie also die Messung der Atemgase während einer körperlichen Belastung, die eine differenzierte Beurteilung von muskulären, kardialen und respiratorischen Faktoren ermöglicht.

Aufgrund des nicht-invasiven Charakters ist die Spiroergometrie ebenso zur fortlaufenden Kontrolle der Wirksamkeit von Therapien geeignet. Im Verlauf der Messungen setzt sich der Patient einer definierten körperlichen Belastung aus. Somit können beispielsweise Herzinsuffizienzen schon detektiert werden, wenn sie in Ruhe noch keine klinischen Symptome auslösen. Zudem kann die individuelle Belastungsgrenze der Testperson ermittelt werden (Kroidl, 2014). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass aufgrund der erhobenen Parameter eine Differenzierung zwischen Leistungseinschränkungen aufgrund der Lungenfunktion oder der Herzfunktion vorliegen (Hien, 2012).

Es sind nur wenige Kontraindikationen bei der Durchführung von spiroergometrischen Messungen zu beachten. Dazu zählen: ein kürzlich stattgefundenener Herzinfarkt, akute Herzrhythmusstörungen, eine Endokarditis, eine Myo- und/oder eine Perikarditis. Bei einer Lungenembolie oder bei akutem schwerem Asthma ist ebenfalls auf die Durchführung der Spiroergometrie zu verzichten (Kroidl, 2014).

Bei der Auswertung von spiroergometrischen Daten werden die gewonnenen Messwerte nicht nur allein beurteilt, sondern auch zueinander- und zur Zeit und zur erbrachten Leistung in Beziehung gesetzt. Aus der Konstellation der Daten können dann Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Erkrankung gezogen werden. Zudem werden die Messwerte mit Normwerten verglichen, die in Abhängigkeit des Alters und der Konstitution des Studienteilnehmenden individualisiert werden müssen.

In der vorliegenden Studie wurden Messparameter der Spiroergometrie im Ruhezustand und bei maximaler Belastung einzeln validiert und dann in eine Exceltabelle eingetragen und ausgewertet. Durch die Erstellung von Grafiken kann die gesamte Dynamik visualisiert werden. Hierfür wurde die grafische Darstellung nach Wassermann gewählt (Kroidl, 2014).

Diese Art der Darstellung wurde eingeführt, um die zahlreichen Messdaten der Spiroergometrie übersichtlich und kompakt anzuordnen und zu ermöglichen, dass ein erfahrener Untersucher bereits auf den ersten Blick ein Muster erkennen – und somit eine vorläufige Zuordnung der Krankheitsursache vornehmen kann.

Bei den vorliegenden Messungen wurde auf der X-Achse die Zeit von 0 bis 20 in Minuten aufgetragen und beginnt bei T0 mit der Ruhephase. Für die y-Achse wurde eine selbstskalierende Achsendarstellung gewählt.

Jedes der 9 Felder liefert im Schwerpunkt Informationen über einen bestimmten Organbereich (s. Tab. 4).

Tabelle 4: 9-Felder-Grafik nach Wassermann (Rühle, 2006)

Felder	Informationsgewinn
Feld 1	erreichtes Atemminutenvolumen im Vergleich zu individuellen Sollwerten
Feld 2	Verlauf der Herzfrequenz über die Belastungszeit und den Sauerstoffpuls
Feld 3	Leistungsfähigkeit und Motivation
Feld 4	Blickdiagnose in Bezug auf die Ventilation und den Stoffwechsel und damit einen Hinweis auf die Atemeffizienz
Feld 5	Entwicklung der Herzfrequenz im Verhältnis zur Sauerstoffaufnahme; Ergänzung Feld zwei; Auskunft über die Beziehung zwischen O ₂ Aufnahme und CO ₂ -Abgabe (anaerobe Schwelle).
Feld 6	Atemeffizienz
Feld 7	Minutenventilation im Verhältnis zum Atemzugvolumen und Atemfrequenz als Blickdiagnose; Einschätzung einer eventuellen Atemstörung im Sinne einer Obstruktion oder Restriktion.
Feld 8	Gasaustausch in der Lunge dar; Auskunft über die Ausbelastung und über die Erholungsphase
Feld 9	Beurteilung des Gasaustausches in Kombination mit Werten der Blutgasanalyse; alveolär-arterieller Gasaustausch und CO ₂ -Gasaustausch

Verlauf der Untersuchung

Zur Vorbereitung des Studienteilnehmenden erfolgte eine ausführliche Erklärung der Vorgehensweise bei der Untersuchung.

Zunächst wurde dem Studienteilnehmenden eine dicht-abschließende Maske über Mund und Nase gesetzt.

Das folgende Bild zeigt die verwendete Maske V2-Maske medium size (s. Abb. 7).



Abbildung 7: Maske für die Spiroergometrie "V2 – Hans Rudolph" (eigene Darstellung)

An die Maske ist ein Volumensensor zur Messung des ventilierten Luftvolumens sowie ein dünner Schlauch, die sogenannte Absaugstrecke, angeschlossen. Es wird die Expirationsluft der Testperson analysiert. Über die Absaugstrecke wird ein Teil der Expirationsluft zu den Gassensoren im Spiroergometriegerät geleitet, wo ihr Gasgehalt analysiert wird. Der prozentuale Gasgehalt der Expirationsluft wird mit dem der Umgebungsluft verglichen. Zur Berechnung absoluter Werte werden die Differenzen der Gaskonzentrationen mit dem ventilierten Luftvolumen multipliziert. Mit modernen Methoden kann die Gaskonzentration jedes Atemzuges analysiert werden (breath by breath).

Das Gerät wurde an jedem Untersuchungstag kalibriert. Der Sensor übermittelt die Daten direkt an das Spiroergometer. Es wurde der „Power-Cube – Ergo“ der Firma GANSHORN Medizin Electronic GmbH verwendet (s. Abb. 8).



Abbildung 8: Messgerät für die Spiroergometrie (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, 2023)

Am Display des Gerätes lassen sich direkt der Sauerstoffverbrauch, die Produktion von Kohlendioxid und die Atemfrequenz ablesen. Im Anschluss an die Ruhe-Messung wurde eine Messung unter körperlicher Belastung auf einem Fahrradergometer durchgeführt. Hier wurde die Belastung bis zur individuellen Belastungsgrenze des Studienteilnehmenden langsam gesteigert. Verspürte die Testperson Luftnot, einen Brustschmerz und/oder ein Schwindelgefühl, wurde die Belastung beendet.

Die Untersuchungen wurden mit einem „Custo-Med“-Spiroergometer (ergoline GmbH) – Sitzergometer ec5000) durchgeführt (s. Abb. 9).



Abbildung 9: Ergometer custo ec5000 (eigene Darstellung)

Der Belastungsbereich des Gerätes erstreckt sich von 6 bis 999 Watt bei einem Drehzahlbereich von 30-130 U/min. Es wurde mit einem 12-Kanal-EKG („Custo-Cardio 400“) kombiniert (s. Abb. 10).



Abbildung 10: 12-Kanal-EKG („Custo-Cardio 400“) (eigene Darstellung)

Als Systemprogramm am PC wurde die Software „LF8 for Windows“ (Lungenfunktionsmessung - Version 8,5) benutzt. Die Schnittstellen zwischen Patientenorganisation und den Geräten (Auswertung der Ergebnisse) waren „Medys“ und „Custo Diagnostics“.

Die Messungen dauerten zwischen zehn und zwanzig Minuten.

Atemparameter der Spiroergometrie

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Atemparameter mit Hilfe der Spiroergometrie gemessen beziehungsweise berechnet:

- die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2) in l/min
- die Kohlendioxidabgabe (VCO_2) in l/min
- die Atemfrequenz (AF) in Atemzüge/min
- der respiratorische Austauschquotient (RER) (dimensionslos)

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})

Die Definition von VO_{2max} lautet: maximale Kapazität des pulmonalen, kardiovaskulären und muskulären Systems zur Sauerstoffaufnahme, zum Sauerstofftransport und zum

Sauerstoffverbrauch (Poole, Wilkerson, & Jones, 2008). In anderen Worten, die maximale Sauerstoffaufnahme spiegelt die maximale aerobe Kapazität des Gesamtorganismus Leistung zu erbringen. Die VO₂max sollte in Relation zum Körpergewicht, zum Geschlecht und zum Trainingszustand gesehen werden. Der Normwert für erwachsene Frauen liegt bei etwa 35 ml/min/kg, für Männer bei etwa 40 ml/min/kg und für trainierte Ausdauersportler bei 60-80 ml/min/kg (Kroidl R., Schwarz, Lehnigk, & Fritsch, 2015).

Die Erreichung der VO₂max deutet sich dadurch an, dass bei der Aufzeichnung ein Plateau erreicht wird und keine weitere Steigerung der O₂ Aufnahme registriert werden kann (Mirmaul, Bertucci, & Teixeira, 2013). Allerdings besteht das Problem, dass nicht immer eine eindeutige Plateaubildung ausgemacht werden kann (Doherty, Nobbs, & Noakes, 2003). In diesen Fällen wird der maximal erreichte Wert genommen, der auch als VO₂peak bezeichnet wird (Kroidl, Schwarz, Lehnigk, & Fritsch, 2015).

Kohlendioxidabgabe (VCO₂)

Die Definition der VCO₂ lautet: Menge an CO₂, welche in einer bestimmten Zeiteinheit (Minuten) von der Lunge an die Umgebungsluft abgeatmet wird. Der Wert ist vom aeroben Energieumsatz, vom Anteil des oxidativen Substrates und von der Ventilation abhängig. Befindet sich der Körper in Ruhe, so liegt die abgegebene Menge an CO₂ bei einem Erwachsenen etwa bei 230 ml/min. Wenn die Belastung ansteigt, so steigt VCO₂ nicht linear dazu an. Wenn etwa 70% von VO₂max erreicht ist, so zeigt sich ein exponentielles Wachstum der VCO₂-Kurve. Der Anstieg dieser Kurve ist steiler, als die Kurve des Sauerstoffs (Academy of Sports, 2022).

Atemfrequenz (AF)

Eine erwachsene Testperson atmet im Durchschnitt pro Minute 10 bis 15 mal ein und aus. Damit summiert sich die Anzahl von Atemzügen pro Tag auf 23.000 Mal. Bei jedem Atemzug wird circa ein halber Liter Luft geatmet, was einem Atemvolumen von 6 bis 9 l/min entspricht. Dieser Wert kann durch eine erhöhte Frequenz und eine Erweiterung des Atemzugvolumens deutlich gesteigert werden (Larsen, 2018).

Respiratorischer Austauschquotient (RER)

Der RER gibt das Verhältnis zwischen abgeatmetem CO₂ und dem vom Körper aufgenommenen O₂ wieder. Der Faktor selbst ist dimensionslos; während die Atemgase in l/min angegeben werden. Der aufgenommene Sauerstoff entspricht der Differenz aus dem O₂-Gehalt der Inspirationsluft und dem O₂-Gehalt der Alveolarluft. Somit lautet die Formel zur Berechnung des RER (Hien, 2012):

$$\text{RER} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$$

Ein Synonym für RER ist „Gasaustauschverhältnis“. Befindet sich der Gasaustausch in einem „steady state“ dann sind RER und respiratorische Quotienten (RQ) identisch. Dann gibt die Höhe des RQ Hinweise auf die Energiegewinnung. Wenn gilt: $RQ = 1$, dann sind die primäre Energiequelle Kohlenhydrate. Wenn gilt: $RQ > 1$, dann werden Kohlenhydrate und Fettsäuren (0,7) oder Proteine (0,8) verstoffwechselt (Albouaini, Egred, Alahmar, & Wright, 2007). Die RER gibt Hinweis darauf, wie sehr die jeweilige Testperson ausbelastet ist. Bei Werten < 1 ist die Belastungsgrenze noch nicht erreicht. Bei Werten $> 1,15$ ist von einer vollständigen Ausbelastung auszugehen (Westhoff, et al., 2013).

3.3.2. Die Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA), auch als Blutgastest bezeichnet, ist eine gängige klinische Untersuchung, die als Goldstandard für die Beurteilung von der respiratorischen Situation und verschiedenen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts dient. Blutgasuntersuchungen sind von großem Wert für die Differenzialdiagnose klinischer akuter kritischer Erkrankungen und für die Steuerung der Anwendung mechanischer Beatmung. Bei einer Untersuchung der Lunge werden die Daten der Spiroergometrie durch eine BGA vervollständigt (AWMF, 2014).

Verlauf der Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurde eine BGA vor Beginn der Spiroergometrie und am Ende während der maximalen körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte mit einer Lanzette und einem Epoc-Röhrchen (epoc care-fill) am Ohrläppchen des Studienteilnehmenden. Das Ohrläppchen wurde vor der ersten Blutentnahme mit Wärmesalbe eingerieben, bis der Patient eine Erwärmung verspürte. Es wurden jeweils 10 mcl Blut gewonnen (s. Abb. 11).



Abbildung 11: „Epic-Röhrchen“ (epoc care-fill) (eigene Darstellung)

Nachdem mit der Lanzette ein Blutropfen erzeugt wurde, diente das „Epic-Röhrchen“ dazu, das Blut in seinen Hohlraum zu ziehen. Das Röhrchen wurde im Anschluss in eine Karte (epoc blood analysis – epoc BGEM) eingesetzt, welche in das BGA-Gerät „EPOC - Reader“ (Siemens) geschoben und analysiert wird.

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die Karte und das BGA-Gerät (s. Abb. 12 + Abb. 13).

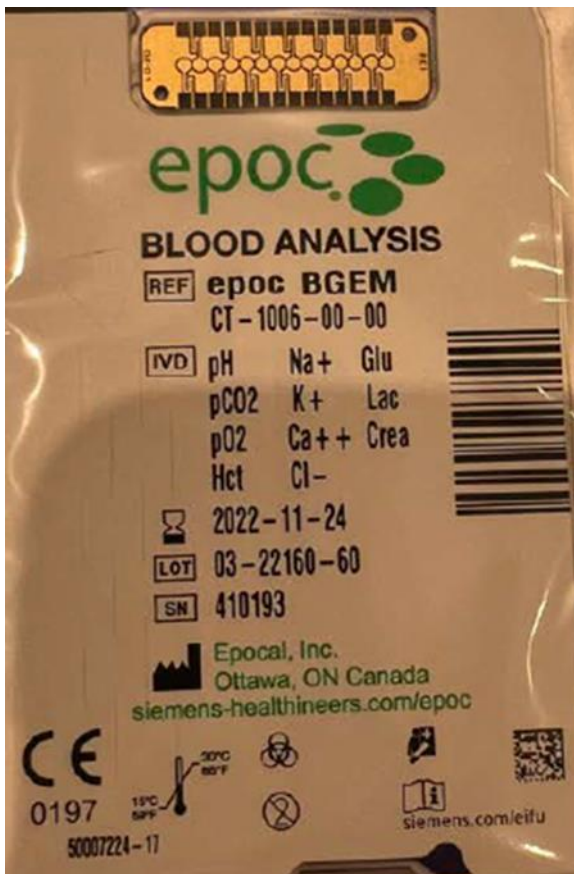


Abbildung 12: epoc blood analysis – epoc BGEM (eigene Darstellung)



Abbildung 13: Gerätetyp BGA: „EPOC - Reader“ (Siemens) (eigene Darstellung)

Atemparameter der BGA

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Parameter mit Hilfe der Spiroergometrie und der BGA gemessen beziehungsweise berechnet:

- Laktat (Lac) Ruhe in mmol/l
- Laktat (Lac) max. Last in mmol/l
- die anaerobe Schwelle (AT) in mmol/l
- der O₂ Puls in transportierter Menge O₂ in ml pro Herzschlag
- das Atemminutenvolumen in ml/min
- der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) in mmHg
- der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) in mmHg
- die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) in mmHg

Laktat (Lac) Ruhe; Laktat (Lac) max. Last; anaerobe Schwelle (AT)

Bei der BGA zum Beginn der spirometrischen Messungen wird zunächst der Ruhe-Laktatwert bestimmt. Dieser liegt normalerweise bei etwa 0,5 bis 2 mmol/l. Dieser Wert steigt bei Belastung an. Wird die Belastung weiter gesteigert, so kommt es ab einem gewissen Punkt zu einer kontinuierlichen weiteren Steigung. Dieser Wert zu Beginn der stetigen Steigung wurde von Kindermann et al. (1979) als anaerobe Schwelle definiert (Kindermann, Simon, & J, 1979). Ein Synonym ist „anaerobe Laktatschwelle“. Der maximale Laktatwert wird bei Abbruch der Belastung gemessen. Bei Davis et al. (2007) werden als Normwert für die anaerobe Schwelle 4 mmol/l angegeben (Davis, Rozenek, Decicco, Carizzi, & Pham, 2007).

In der Literatur werden unterschiedliche Methoden der Identifizierung der Laktatschwellen beschrieben. Einige Autoren visualisieren dies durch eine Grafik „Workrate“ gegen die Blutlaktatanhäufung. Andere favorisieren die Visualisierung einer Laktatkurve und wieder andere verwenden fixe Blutlaktatkonzentrationen. Bei dieser Methode liegt die aerobe

Laktatschwelle bei 2 mmol/l und die anaerobe Laktatschwelle bei 4 mmol/l (Davis et al., 2007). Vielfach wird der initiale Anstieg des Laktates auch als lactate-treshold-1 (LT1 oder OBLA) und der zweite Anstieg als lactate-treshold-2 (LT2) oder als maximal lactate steady state (MLSS) bezeichnet (Westhoff, et al., 2013).

O₂ Puls

Bei der Belastung ergibt sich ein konsistenter Zusammenhang zwischen der O₂-Aufnahme und der Herzschlagfrequenz (HR). Dieser Quotient V_{O_2}/HR wird als Sauerstoffpuls bezeichnet und ist vom Schlagvolumen und der Differenz zwischen arterieller und gemischt-venöser Sauerstoffkonzentration abhängig. Da bei hoher Belastungsintensität von einer maximalen peripheren Sauerstoffausschöpfung ausgegangen werden kann, kann die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz als konstant angenommen werden (Kroidl R., Schwarz, Lehnigk, & Fritsch, 2015).

Die Werte des Sauerstoffpulses korrelieren mit dem Geschlecht und dem Trainingszustand der Testperson. Als Normwerte werden für das weibliche Geschlecht etwa 10 ml/Herzschlag und für das männliche Geschlecht etwa 15 ml/Herzschlag genannt. Bei gut trainierten Personen werden auch Werte von 20 ml/Herzschlag erreicht (Wassermann, et al., 2012).

Die Aufzeichnung des O₂-Pulses kann Hinweis auf diverse Erkrankungen geben. Kommt es zu einer Plateaubildung unter der Normwertgrenze, so liegen möglicherweise kardiale Einschränkungen vor. So reduziert beispielsweise eine myokardiale Ischämie das Schlagvolumen. Die Herzfrequenz wird durch Betablocker vermindert. Das wiederum kann eine Erhöhung der Absolutwerte in den einzelnen Belastungsstufen bedingen (Wonsich, et al., 2002).

Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen (AMV) entspricht der Menge an Luft, die von der Testperson innerhalb einer Minute geatmet werden kann. Es errechnet sich aus der Atemfrequenz multipliziert mit dem Atemzugvolumen. Die Maximalwerte variieren in Abhängigkeit vom Lebensalter, vom Geschlecht und von der körperlichen Leistungsfähigkeit, da diese Parameter sowohl die Atemfrequenz als auch das Atemzugvolumen beeinflussen. Je größer das Atemminutenvolumen, desto mehr O₂ kann aufgenommen werden. Die Normwerte liegen im Bereich von 100-120 l/min. Durchtrainierte Ausdauersportler können Maximalwerte bis 200 l/min erreichen (Haas, 2021).

Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂); arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂)

Der PaO₂ und der PaCO₂ sind die Anteile des O₂-Druckes und des CO₂ Druckes innerhalb des Gasgemisches im arteriellen Blut. Die Druckwerte sind abhängig von der Konzentration und einer spezifischen Konstante für das jeweilige Gas. Diese Konstante ist für CO₂ höher als für O₂. Alle Gasdrücke im Blut addieren sich zum Gesamtgasdruck.

Als Normwert für PaO₂ gilt der Wertebereich von 75-100 mmHg. Für PaCO₂ werden 35-45 mmHg angegeben. Dabei entspricht 1 mmHg = 1,33322 mbar. Der PaO₂ ist altersabhängig und sinkt bei steigendem Lebensalter. Ein Anstieg des PaCO₂ kann als Hinweis auf eine respiratorische / ventilatorische Insuffizienz gewertet werden (Antwerpes, 2020).

Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂)

Die AaDO₂ (Synonyme: A-a-Gradient oder alveolär-arterieller Gradient) misst den Unterschied zwischen der Sauerstoffkonzentration in den Alveolen und im arteriellen System (Sharma, Hashmi, & Burns, 2022). Dabei dient die AaDO₂ der Beurteilung des Schweregrades einer alveolo-kapillären Gasaustauschstörung. Sie ist die Differenz der Sauerstoffpartialdrücke zwischen den Alveolen und dem arteriellen Blut. Somit lautet die Formel zur Berechnung des AaDO₂ (Hien, 2012):

$$\mathbf{AaDO_2 = PaO_{2alv} - PaO_{2art}}$$

Dabei steht PaO_{2alv} für den alveolären Sauerstoffdruck und PaO_{2art} für den arteriellen Sauerstoffdruck. Der PaO_{2art} kann direkt mit einer arteriellen Blutgasanalyse (BGA) ermittelt oder mit einer venösen Blutgasanalyse (BGV) geschätzt werden. Der alveolengängige Sauerstoffdruck (PaO_{2alv}) lässt sich nicht ohne Weiteres direkt messen; stattdessen wird er anhand der Alveolengasgleichung vereinfacht geschätzt (Oszenski, 2012).

$$\mathbf{AaDO_2 = 145 - (PaO_2 + PaCo_2)}$$

In einem perfekten System gäbe es keine alveolo-arterielle Differenz. Sauerstoff würde durch die Kapillarmembran diffundieren und sich ausgleichen und die Drücke im arteriellen System und in den Alveolen wären gleich (was zu einem A-a-Gradienten von Null führen würde). In der Lunge besteht jedoch ein physiologisches V/Q-Ungleichgewicht, das auf die Heterogenität der apikalen und basilären Perfusion und Ventilation zurückzuführen ist. Diese Diskrepanz ist zum Teil für den geringen Unterschied in der Sauerstoffspannung zwischen den Alveolen und dem arteriellen Blut verantwortlich. Es gibt also einen physiologischen A-a-Gradienten, der sich je nach Alter des Studienteilnehmenden ändert (Sharma, Hashmi, & Burns, 2022).

Der erwartete A-a-Gradient kann mit der folgenden Gleichung geschätzt werden (Oszenski, 2012):

$$\text{A-a-Gradient} = (\text{Alter} + 10) / 2$$

Anhand des für den A-a-Gradienten eines Studienteilnehmenden berechneten Wertes kann beurteilt werden, ob die Hypoxie auf eine Funktionsstörung der alveolar-kapillaren Einheit zurückzuführen ist, bei der der A-a-Gradient erhöht ist, oder ob eine andere Ursache vorliegt, bei der der A-a-Gradient auf oder unter dem mit der obigen Gleichung berechneten Wert liegt (Sharma, Hashmi, & Burns, 2022).

Die Größe der AaDO₂ ist abhängig von der inspiratorischen O₂-Konzentration (FiO₂). Je höher die FiO₂, desto größer wird auch die AaDO₂. Die AaDO₂ steigt um etwa 5-7 mmHg bei Erhöhung der FiO₂ um 10 %. Der Einfluss der FiO₂ auf die AaDO₂ erklärt sich durch die Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, die eine Blutumverteilung aus schlecht belüfteten Lungenkompartimenten in gut ventilierte Lungenareale bewirkt. Die Folge ist eine Erhöhung des Intrapulmonalen Recht-Links-Shunts. Die AaDO₂ steigt um etwa 5-7 mmHg bei Erhöhung der FiO₂ um 10 %. (Oszenski, 2012)

Bei der Interpretation der Werte muss berücksichtigt werden, dass der A-a-Gradient anhand der alveolengängigen Sauerstoffspannung berechnet wird, die anhand der Alveolargasgleichung ($PAO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) FiO_2 - PaCO_2/RQ$) geschätzt wird. Die Alveolargasgleichung ist jedoch nur unter stationären Bedingungen gültig. Die Funktion des A-a-Gradienten besteht darin, die Ursache der Hypoxämie zu ermitteln. Die Messung hilft bei der Eingrenzung der Ätiologie der Hypoxämie als entweder extrapulmonal oder intrapulmonal (Sharma, Hashmi, & Burns, 2022).

Klinische Bedeutung

Der A-a-Gradient ist bei Studienteilnehmenden mit Hypoxämie unklarer Ätiologie von klinischem Nutzen. Der A-a-Gradient kann kategorisch in erhöht oder normal eingeteilt werden. Die Ursachen der Hypoxämie können in beide Kategorien fallen. Wenn ein Patient hypoxämisch ist, herrscht in seinem Körper ein pathologisch niedriger Sauerstoffpartialdruck, der zu einer Gewebhypoxie führt, die Zellschäden und schließlich Zelltod und Nekrose zur Folge hat. Anhand des A-a-Gradienten lässt sich feststellen, wo eine Durchflussbehinderung vorliegt (Sharma, Hashmi, & Burns, 2022).

Bei Studienteilnehmenden mit Hypoventilation ist die Sauerstoffspannung nicht nur im Atmungssystem, sondern auch im gesamten arteriellen System unzureichend. Da sowohl das "A" als auch das "a" gemeinsam abnehmen, bleibt der Gradient zwischen den beiden innerhalb normaler Grenzen. Bei Studienteilnehmenden mit Hypoxämie aufgrund von Hypoventilation liegt der A-a-Gradient daher innerhalb der normalen Grenzen (Conkin, 2016).

Studienteilnehmende mit Lungenentzündung oder Lungenfibrose dagegen haben eine physische Barriere in den Alveolen, die die Sauerstoffdiffusion in die Kapillaren einschränkt (Roy & Secomb, 2014). Studienteilnehmende mit Hypoxämie aufgrund einer Lungenentzündung haben also einen unangemessen erhöhten A-a-Gradienten (aufgrund eines normalen "A" und eines niedrigen "a") (Conkin, 2016).

Als allgemeine Faustregel gilt, dass jede Pathologie der Alveolar-Kapillar-Einheit zu einem hohen A-a-Gradienten führt (Roy & Secomb, 2014).

Der Normwert variiert altersabhängig und liegt in Ruhe bei 10 bis maximal 40 mmHg. (Oszenski, 2012).

3.3.3. Norm- und Richtwerte der Testparameter

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der erhobenen Testparameter und ihrer Norm- und Richtwerte (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Norm und Richtwerte der Testparameter (eigene Darstellung)

Parameter	Abkürzung	Normwert
Maximale Sauerstoffaufnahme	VO ₂ max	Frauen: 35 ml/min/kg Männer: 40 ml/min/kg Ausdauerathleten: 60-80 ml/min/kg
Kohlendioxidabgabe	VCO ₂	230 ml/min in Ruhe
Atemfrequenz	AF	10-15 Atemzüge/min
Respiratorischer Austauschquotient	RER	< 1 = unterhalb der Belastungsgrenze > 1,15 = vollständige Ausbelastung
Laktat in Ruhe	Lac Ruhe	0,5 – 2 mmol/l
Laktat max. Last	Lac max.Last	- Untrainierte Personen: 4-6 mmol/L - Trainierte Ausdauersportler: 6-8 mmol/L - Elite-Athleten: 8-12 mmol/L oder mehr
Anaerobe Schwelle	AT	4 mmol/l
O ₂ Puls	O ₂ Puls	Frauen: 10 ml O ₂ /HF Männer: 15 ml O ₂ /HF Athleten: 20 ml O ₂ /HF
Atemminutenvolumen		100-120 ml/min Ausdauerathleten: bis 200 l/min

arterieller Sauerstoffpartialdruck	PaO ₂	75-100 mmHg
arterieller Kohlendioxidpartialdruck	PaCO ₂	35-45 mmHg
alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz	AaDO ₂	10 - 40 mmHg in Ruhe (altersabhängig), höher bei Belastung

3.3.4. Statistische Auswertung

Alle Rohdaten wurden überprüft und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die Visualisierung der Messungen erfolgte in Form von Liniendiagrammen und Kastendiagrammen (Box-Plots). Mögliche Korrelationen zwischen den Resultaten in Abhängigkeit zum zeitlichen Verlauf und zum Schweregrad der Erkrankung wurden mit einem t-Test berechnet. Die Signifikanzschwelle lag bei $p \leq 0,05$. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „SPSS“ und mit Unterstützung der IMSB (Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik) der Uniklinik Köln, durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Auswertung

4.1.1. Gruppeneinteilung

In die Gruppe 1 wurden drei Studienteilnehmende und in die Gruppe 2 acht Studienteilnehmende eingestuft. Die Gruppe 3 bestand aus neun Studienteilnehmenden. Zwei Studienteilnehmende wurden der Gruppe 4 zugeteilt (s. Abb. 14).

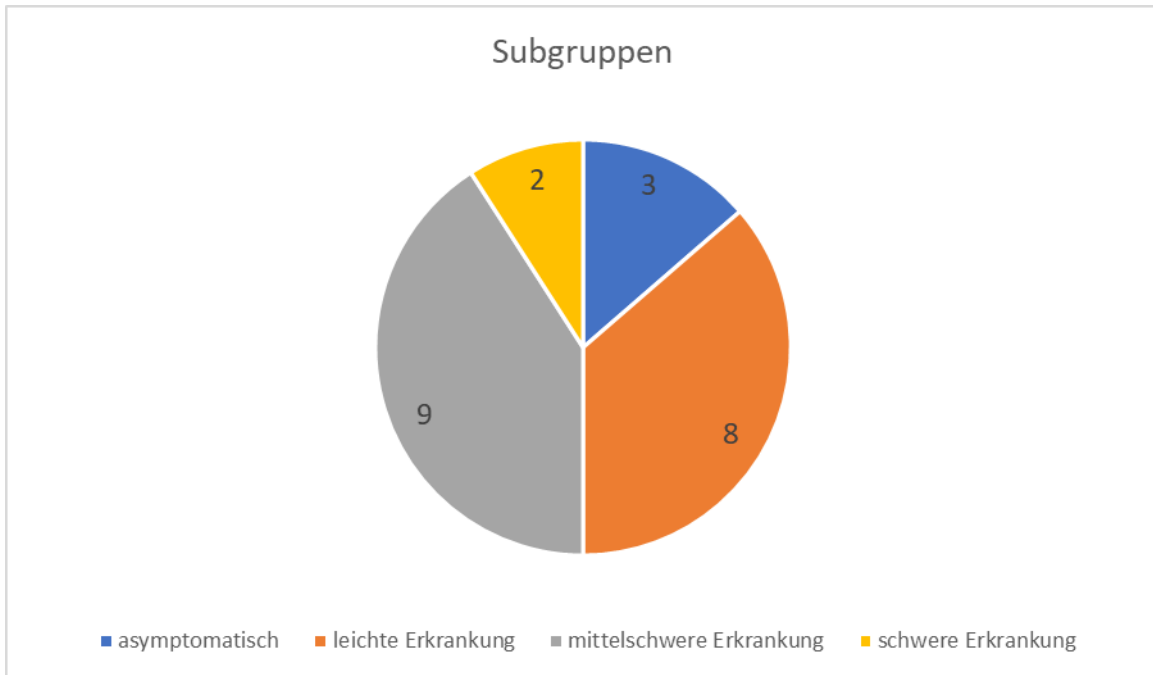


Abbildung 14: Anzahl von Studienteilnehmenden/Gruppe

4.1.2. Geschlecht

Von den 22 Studienteilnehmenden waren 14 männlich (64%) und 8 weiblich (36%). Die Grafik zeigt die Geschlechteraufteilung (s.Abb.15).

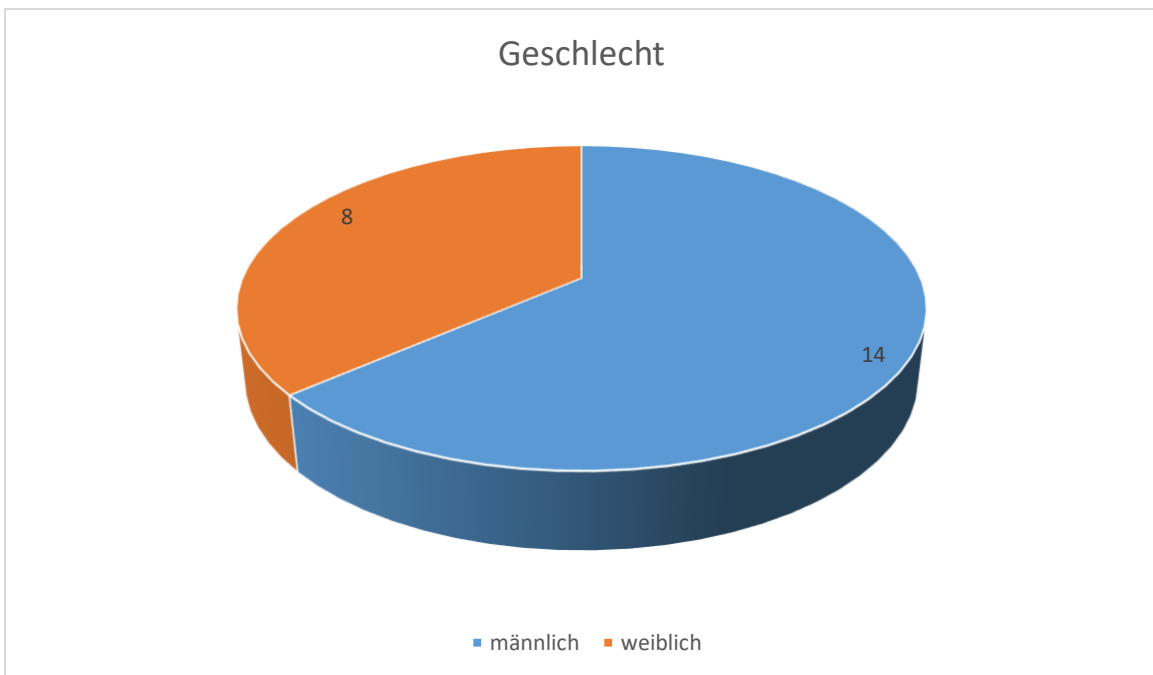


Abbildung 15: Geschlechteraufteilung der Studienteilnehmenden

4.1.3. Alter

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt des positiven PCR-Tests betrug 54 Jahre. Der jüngste Studienteilnehmende war 23 Jahre alt und die beiden ältesten Studienteilnehmenden waren 75 Jahre alt (s. Abb. 16).

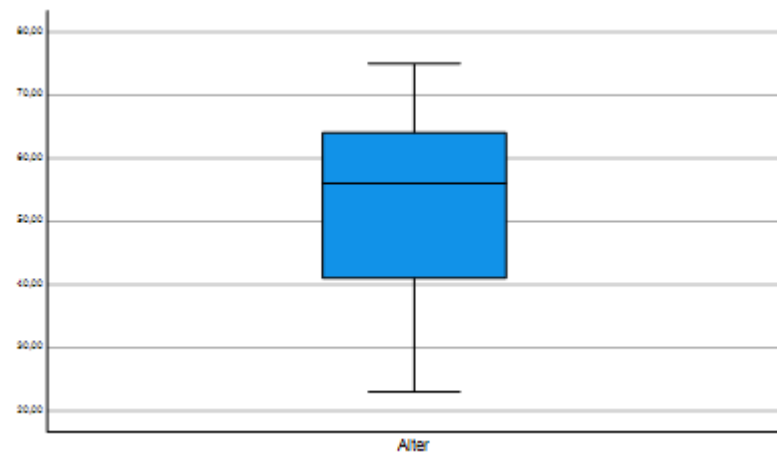


Abbildung 16: Lebensalter der Studienteilnehmenden mit Median

4.1.4. BMI

Der durchschnittliche BMI der Studienkohorte errechnete sich zu 24,8. Das Minimum betrug 19,5 und das Maximum war 30,1 (s. Tab. 6).

Tabelle 6: BMI der Studienteilnehmenden

	BMI bei pos. PCR-Test
Patient 1	26,40
Patient 2	24,30
Patient 3	24,90
Patient 4	24,80
Patient 5	24,40
Patient 6	29,70
Patient 7	24,80
Patient 8	23,30
Patient 9	23,70
Patient 10	25,20
Patient 11	26,00
Patient 12	30,10

Patient 13	23,10
Patient 14	23,74
Patient 15	24,70
Patient 16	19,80
Patient 17	19,50
Patient 18	27,80
Patient 19	23,40
Patient 20	25,20
Patient 21	19,70
Patient 22	30,00
Durchschnitt	24,75

4.1.5. Raucherstatus

Lediglich ein Patient (Nr. 7) bezeichnete sich als aktiver Raucher (4%). Alle anderen Studienteilnehmenden waren Nichtraucher (96%).

4.1.6. Medikation Betablocker

Nur zwei Studienteilnehmende (Nr. 1, Nr. 6) nahmen regelmäßig Beta-Blocker ein (9%). Alle anderen Studienteilnehmenden nahmen dieses Medikament nicht ein (91%) (s. Abb. 17).

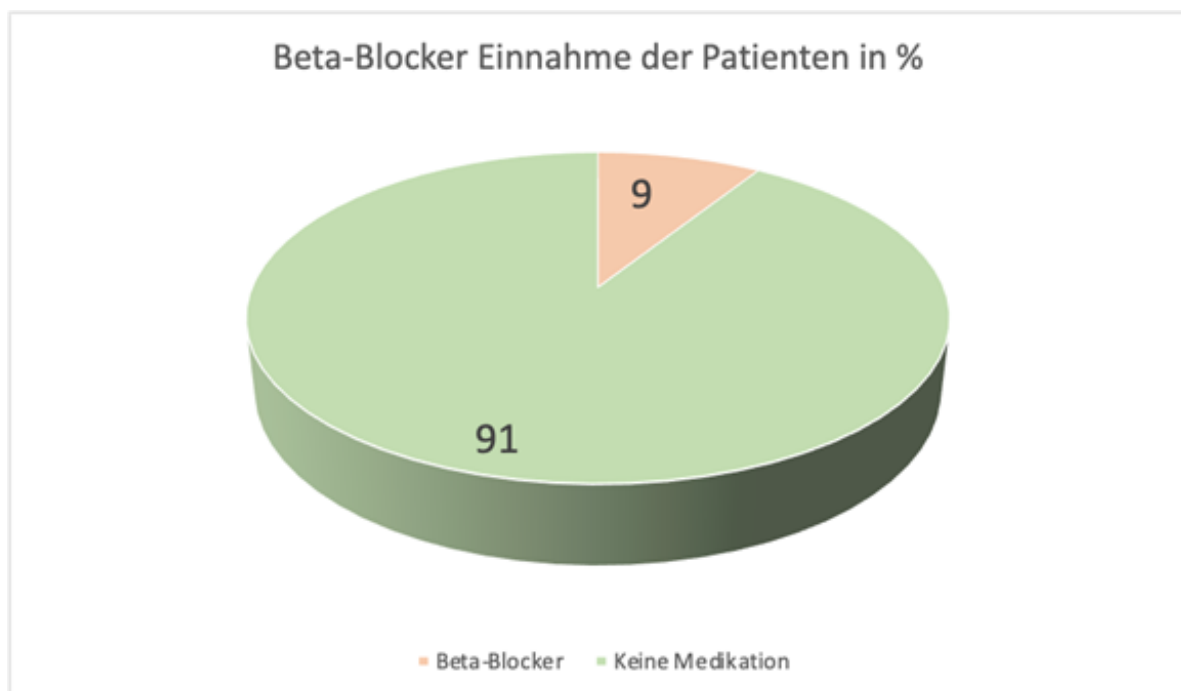


Abbildung 17: Beta-Blocker Einnahme der Studienteilnehmenden in %

„Case Processing Summaries“

Die folgenden, im Ergebnisteil gezeigten Tabellen, die als „Case Processing Summary“ bezeichnet werden, bieten eine klare und statistisch generierte Übersicht über die teilnehmenden Studienteilnehmenden in Bezug auf verschiedene Parameter. Sie fassen deskriptive Statistiken für jede Variable zusammen, einschließlich der Anzahl der Fälle (n) und der prozentualen Anteile (%) der gültigen Teilnehmer zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Diese Zusammenfassungen ermöglichen einen schnellen Überblick über die Verteilung der Werte für jede Variable um die im Anschluss folgende Graphik besser zu verstehen. Sie helfen Forschern dabei, potenzielle Ausreißer, Schiefe und andere Muster zu identifizieren, die auf Probleme mit der Datenqualität oder auf Anomalien hinweisen könnten. Die „Case Processing Summary“-Tabellen sind besonders wertvoll in multivariaten Datensätzen, in denen viele Variablen gleichzeitig analysiert werden. Sie erleichtern es den Forschern, die Verteilung der Werte für jeden Parameter zügig zu bewerten und fundierte Entscheidungen für nachfolgende statistische Analysen zu treffen.

4.2 Ergebnisse der Messungen

Vorbemerkungen:

Primäres Ziel der Studie war es, spiroergometrische Daten 12 Monate nach COVID-19 Erkrankung zu erfassen. Bei einigen Studienteilnehmenden lagen auch spiroergometrische Daten 18 Monate nach Erkrankung vor. Ein direkter Vergleich zwischen beiden Kollektiven ist wegen der geringen Fallzahlen nur eingeschränkt möglich. In allen folgenden Tabellen beziehungsweise Graphen, welche 3- und 6- Monatsdaten beinhalten, handelt es sich um Daten aus der abgeschlossenen Dissertation von Patrick Huppertz. Dabei wurde das Patientenkollektiv herausgefiltert, welches vom 3. bis zum 12. und teilweise bis zum 18. Monat nach Infektion an der hier vorgelegten Studie teilnahm.

Unterschiedliche Schwierigkeiten bestanden in der Rekrutierung aller ursprünglich eingeschlossenen Probanden. Das Fehlen von Daten zu den einzelnen Zeitpunkten hat viele unterschiedliche Gründe, vor allem eine Neuinfektion der Studienteilnehmenden mit COVID-19, wodurch diese von der Fortsetzung der Studie ausgeschlossen worden. Weitere Gründe waren: Nicht-erscheinen zum Termin und ausbleibende Rückmeldung auf Terminanfragen, Umzug in eine andere Stadt und im Verlauf neu entwickelte Nebenerkrankungen (Ausschluss aus der Studie).

4.2.1. Maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)

Die folgende Auflistung zeigt die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) während einer maximalen Belastung auf dem Fahrradergometer im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten für jeden einzelnen Studienteilnehmenden. Dabei bedeutet die grüne Markierung, dass durchschnittliche oder überdurchschnittliche Werte erreicht wurden. Die gelbe Farbe steht für unterdurchschnittliche Werte (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max.) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten

	VO2 max/Soll% nach 12 Mo	VO2 max/ Soll% nach 18 Mo
Patient 1	85	
Patient 2	97	
Patient 3	121	
Patient 4	140	
Patient 5	84	
Patient 6	88	79
Patient 7	99	
Patient 8	100	113
Patient 9	77	77
Patient 10	88	
Patient 11	86	
Patient 12	86	
Patient 13	82	
Patient 14	65	
Patient 15	102	93
Patient 16	105	
Patient 17	121	103
Patient 18	90	76
Patient 19		89
Patient 20		85
Patient 21		76
Patient 22	111	
Durchschnittswert	96,16	87,89

Bei der 12-Monatskontrolle verschlechterten sich 2 von 19 Studienteilnehmenden in einen unterdurchschnittlichen Bereich, das restliche Kollektiv wies durchschnittliche und überdurchschnittliche Werte auf.

Nach 18 Monaten wiesen 4 von 9 Studienteilnehmenden eine VO2 max. unter dem Sollwert von 80 % der Norm auf, während 5 von 9 Probanden über dem Soll lagen. Von den Studienteilnehmenden mit erniedrigter VO2 max. verbesserte sich einer nach 18 Monaten, während ein weiterer keine Veränderung zeigte (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Case Processing Summary der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO2 max.) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases		Missing		Total	
	Valid					
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

Das folgende Box-Diagramm zeigt die Standardabweichung der VO2 max. bei den vier Erhebungszeitpunkten.

Die Zahl der Studienteilnehmenden, welche bei jedem der vier Untersuchungszeiträume jeweils eingeschlossen wurde, kann der Case-Processing-Summary Tabelle entnommen werden (siehe dazu: Beschreibung der Case-Processing-Summaries am Ende des Methodik-Teils).

So sind bei diesem Parameter beispielsweise 13 von 22 Studienteilnehmenden für die 3-Monatsdaten und 19 von 22 Studienteilnehmenden für die 12-Monatsdaten mit validem Datensatz, dargestellt.

Die Graphik macht deutlich, dass sich die Mediane des Quotienten aus VO2 max. und dem Sollwert im Zeitraum von 3 bis 18 Monaten nicht mehr wesentlich änderten. (Abb.18).

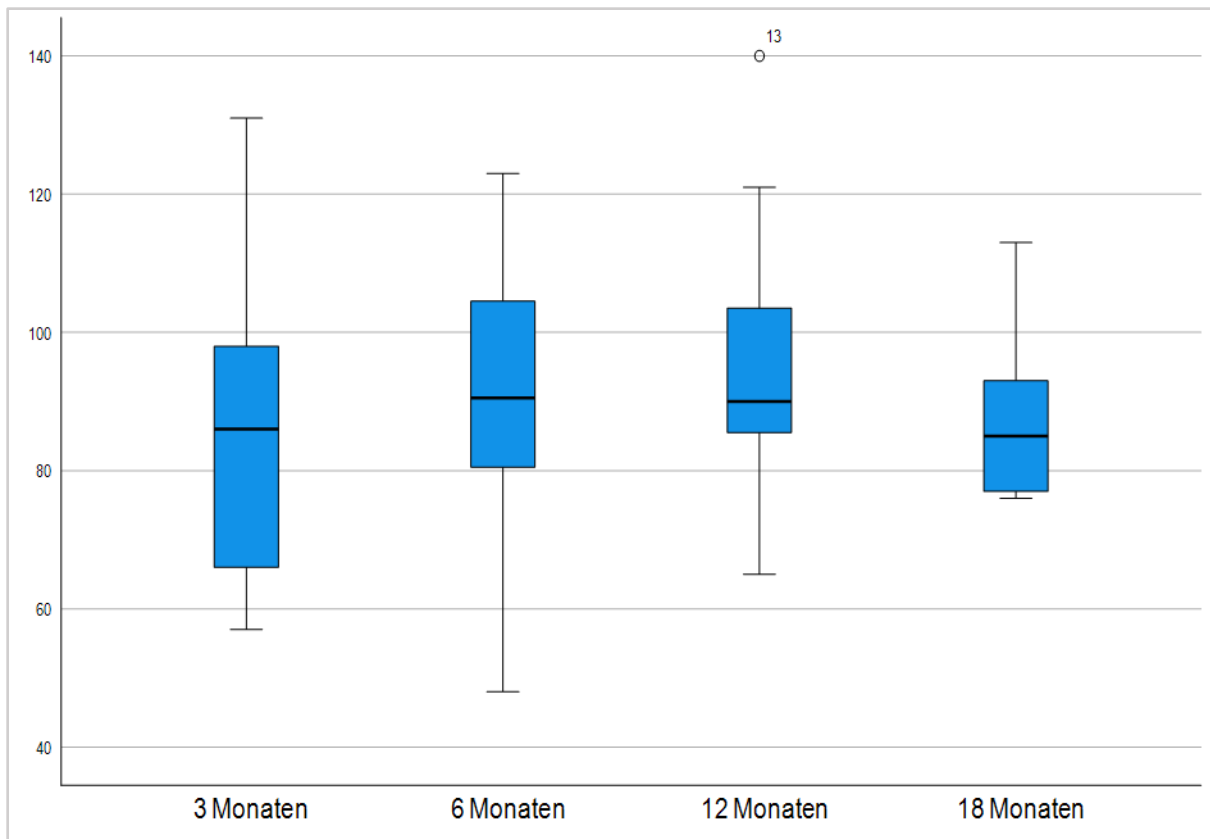


Abbildung 18: VO2 max/Soll (%)

Insgesamt zeigte die Kapazität der Studienteilnehmenden für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max.) eine Verbesserung von dem 3. bis zu dem 12. Monat (Median: von 84 % auf 96,16 %), in den folgenden drei Monaten zeigte sich ein leichter Rückgang (Median: 12 Monate: 96,16 % / 18 Monate: 87,89 %).

Statistisch gesehen, vermerken wir jedoch keinen Unterschied in der Verteilung der VO2max im Laufe der Zeit ($p=0,332$).

Die folgende Abbildung (Abb.19) dient der graphischen Darstellung der Durchschnittswerte von VO2 max. im zeitlichen Verlauf von 3 bis 18 Monate.

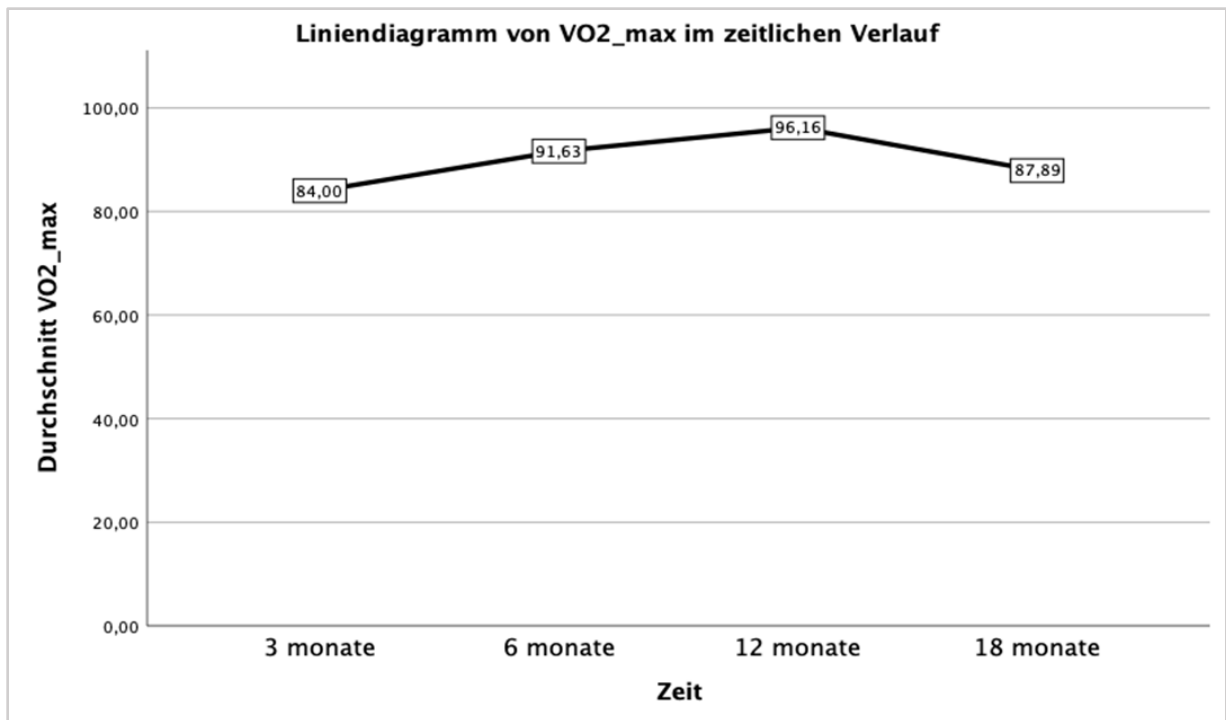


Abbildung 19: VO2 max. im zeitlichen Verlauf

Zusammengefasst, sehen wir im Zeitverlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen Mittelwert und Median des VO2-max.

4.2.2. Maximale Sauerstoffaufnahme VO2 - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)

Tabelle 9 informiert über die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach zwölf und 18 Monaten

	VO2 max – AT/ Soll% nach 12 Mo.	VO2 max - AT/ Soll% nach 18 Mo.
Patient 1	58	
Patient 2	74	
Patient 3	102	
Patient 4	88	
Patient 5	66	
Patient 6	61	59
Patient 7	66	

Patient 8	75	90
Patient 9	55	53
Patient 10	60	
Patient 11	68	
Patient 12	54	
Patient 13	63	
Patient 14	43	
Patient 15	97	62
Patient 16	86	
Patient 17	107	103
Patient 18	48	58
Patient 19		61
Patient 20		61
Patient 21		75
Patient 22	66	
Durchschnittswert	70,37	69,11

Die Normwerte von VO₂ max. an der anaeroben Schwelle (AT) sind wichtige Parameter zur Bewertung der aeroben Leistungsfähigkeit und des Trainingszustands von Sportlern. Die VO₂ max. gibt die maximale Sauerstoffaufnahme während körperlicher Aktivität an und ist ein Maß für die aerobe Ausdauerleistung. Die anaerobe Schwelle (AT) ist der Punkt, an dem der Körper vermehrt auf anaerobe Energiebereitstellung umschaltet. In meiner Dissertation habe ich die Normwerte von VO₂ max. an der anaeroben Schwelle (AT) im Verhältnis zu den Soll-Werten in Prozent analysiert. Dabei habe ich vorausgesetzt, dass Werte unter 80% als unterdurchschnittlich, Werte von 80-100% als durchschnittlich und Werte über 100% als überdurchschnittlich gelten.

In meiner Tabelle habe ich alle unterdurchschnittlichen Werte gelb markiert, um eine klare Unterscheidung zu ermöglichen. Die durchschnittlichen Werte sind grün markiert, um eine positive Bewertung hervorzuheben. Die überdurchschnittlichen Werte sind dunkelgrün markiert, um eine besonders gute Leistung zu kennzeichnen. Die Analyse der Normwerte von VO₂ max. an der anaeroben Schwelle (AT) in Bezug auf die Soll-Werte in Prozent liefert wichtige Erkenntnisse über die Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmenden nach Ihrer COVID-19 Infektion und kann zur Optimierung von Trainingsplänen und Leistungssteigerung beitragen.

Die Durchschnittswerte lagen bei 70,37% (12-Monate) bzw. 69,11% (18-Monate).

Tabelle 10: Case Processing Summary der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO2 max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

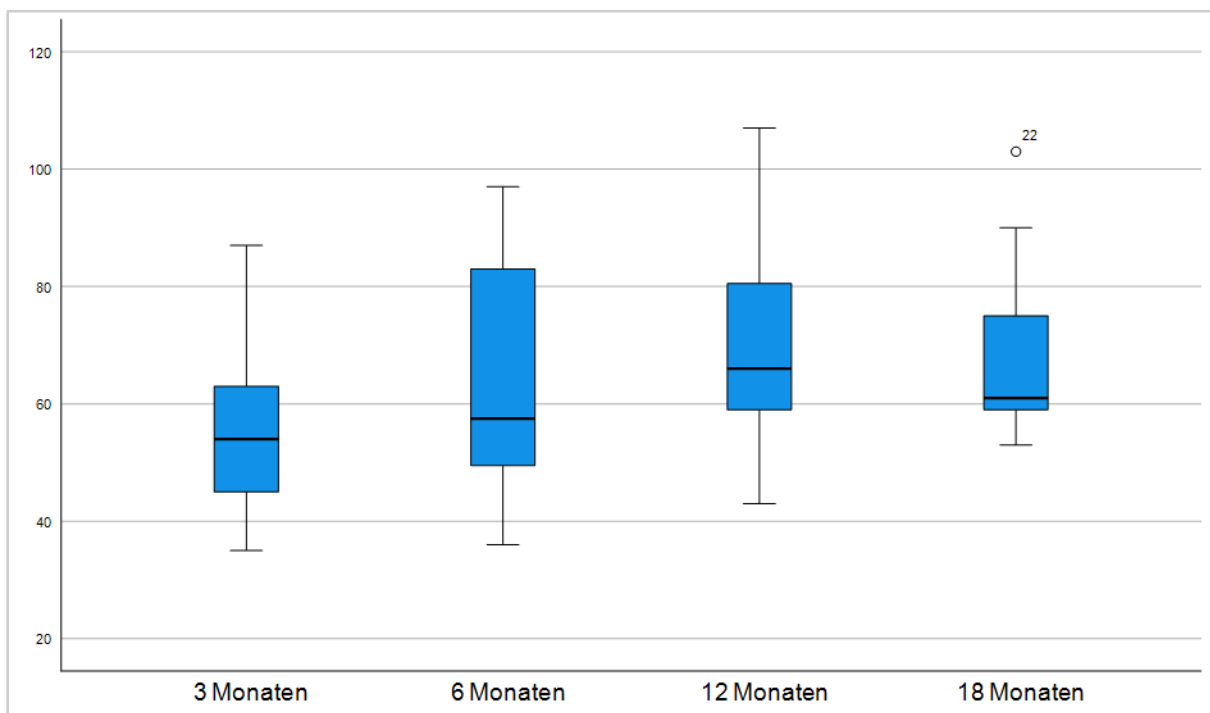


Abbildung 20: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)

Insgesamt waren die Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) an der anaeroben Schwelle im Verhältnis zum Sollwert zu allen Erhebungszeitpunkten unterdurchschnittlich. Daran änderte sich zwar im zeitlichen Verlauf der gesamten Messungen, wie in Abbildung 21 zu sehen ist, nichts, jedoch ist ein deutlicher Trend mit steigenden Durchschnittswerten zu verzeichnen:

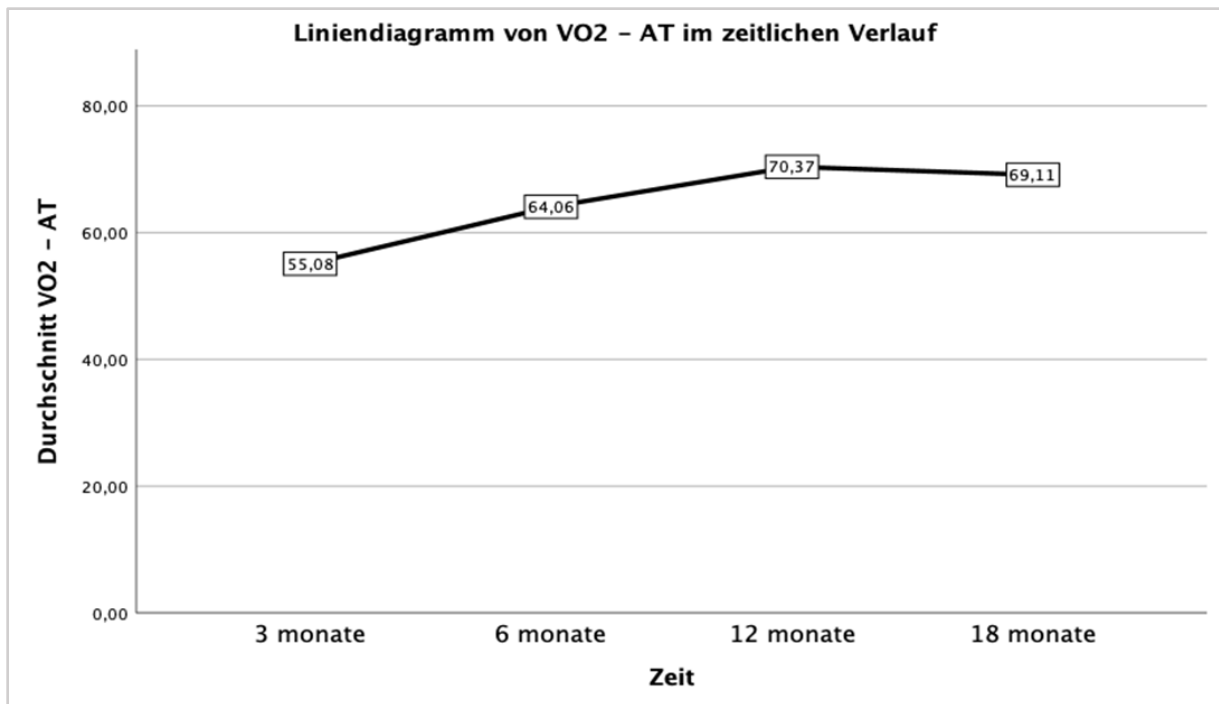


Abbildung 21: VO2 max. – AT im zeitlichen Verlauf von 3 bis 18 Monaten

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei VO2-AT ein Signifikanzunterschied zwischen 3 Monaten und 12 Monaten besteht (Unterschied = 15,29, p-Wert = 0,014).

4.2.3. Respiratorischer Austauschkoefizient (RER)

Die nächste Auflistung zeigt den respiratorischen Austauschquotienten (RER) im Verhältnis zur maximalen Last nach 12 und 18 Monaten (s. Tab. 11).

Zur Beurteilung der maximalen Leistungsfähigkeit sollte gezeigt werden, dass Studienteilnehmenden bei Belastungsende wirklich ausbelastet sind. Um diese Annahme zu stützen, wird Ausbelastung angenommen, wenn die Respiratory Exchange Ratio (RER) von mehr als 1 überschritten wird. Umgekehrt wurde davon ausgegangen, dass sich Personen mit einem RER unter 1 sich nicht ausreichend angestrengt hatten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich - bis auf einen (rot markiert) - alle Studienteilnehmenden ausbelastet haben und damit die max. Sauerstoffaufnahme auch die maximale Leistungsfähigkeit, widerspiegelt.

Tabelle 11: RER im Verhältnis zur maximalen Last nach 12 und 18 Monaten

	RER/max. Last nach 12 Mo.	RER/max. Last nach 18 Mo.
Patient 1	1,22	
Patient 2	1,05	
Patient 3	1,19	

Patient 4	1,07	
Patient 5	1,26	
Patient 6	1,19	1,27
Patient 7	1,05	
Patient 8	1,25	1,11
Patient 9	1,15	1,22
Patient 10	1,17	
Patient 11	1,09	
Patient 12	1,22	
Patient 13	1,39	
Patient 14	1,15	
Patient 15	1,30	1,10
Patient 16	1,22	
Patient 17	1,07	1,15
Patient 18	1,22	1,13
Patient 19		0,98
Patient 20		1,24
Patient 21		1,04
Patient 22	1,08	
Durchschnittswert	1,18	1,14

Tabelle 12: Case Processing Summary der RER im Verhältnis zur maximalen Last nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

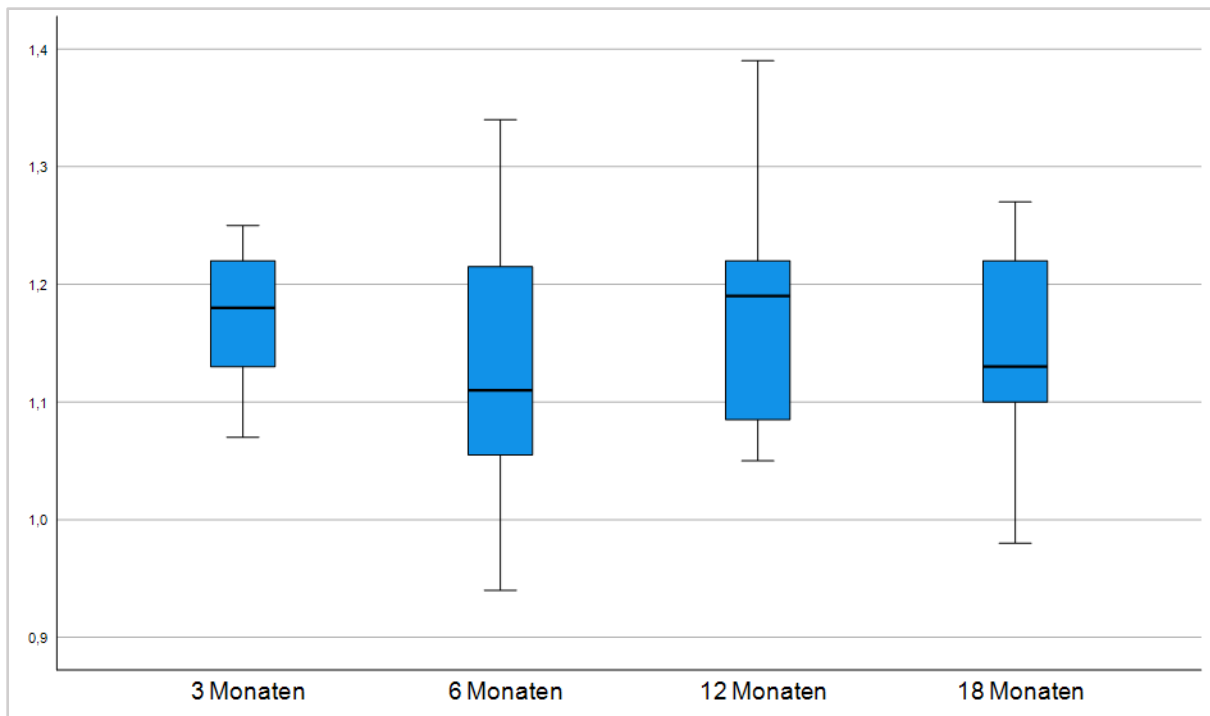


Abbildung 22: Respiratorischer Austauschkoefizient/max. Last

Der Median des RER liegt während des Studienzeitraums zwischen 1,1 und 1,2. Unsere Daten waren nicht ausreichend, um eine signifikante Veränderung des RER im Laufe der Zeit zu identifizieren ($p=0,978$).

4.2.4. Laktatwert (LAC) – Ruhe

Tabelle 13: Case Processing Summary des LAC (Ruhe) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases				Total	
	Valid		Missing		N	Percent
	N	Percent	N	Percent		
Termin nach 3 Monaten:	12	54,5%	10	45,5%	22	100,0%
Termin nach 6 Monaten:	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
Termin nach 12 Monaten:	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
Termin nach 18 Monaten:	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

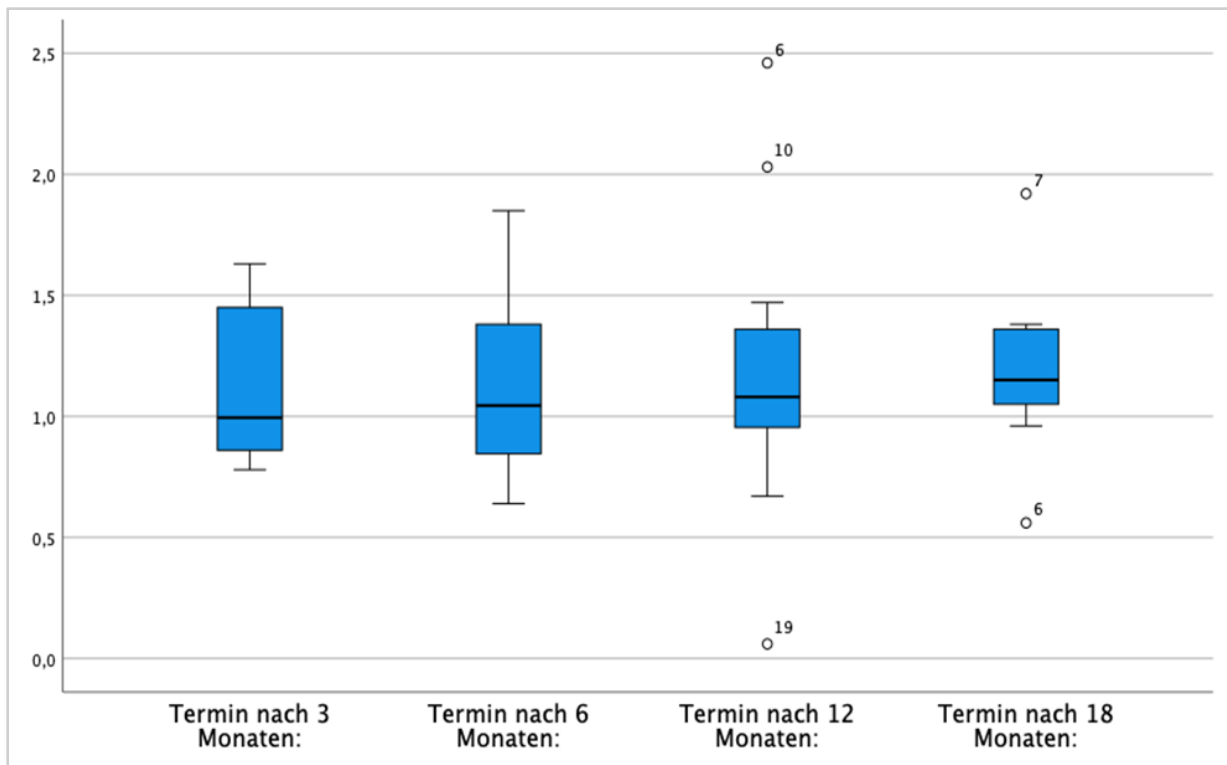


Abbildung 23: Laktatwert (LAC) – Ruhe

Die Ruhelaktatwerte der meisten Studienteilnehmenden waren zu allen Zeitpunkten starken individuellen Schwankungen unterworfen. Diese lagen grundsätzlich innerhalb des Normbereiches.

4.2.5. Laktatwert (LAC) – max. Last

Die folgende Tabelle zeigt die Laktatwerte bei maximaler Belastung nach 12 und 18 Monaten an (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Laktatwerte bei maximaler Belastung nach 12 und 18 Monaten

	LAC max. Last nach 12 Mo	LAC max. Last nach 18 Mo
Patient 1	5,44	
Patient 2	8,97	
Patient 3	8,95	
Patient 4	10,82	
Patient 5	5,69	
Patient 6	6,08	4,57
Patient 7	6,43	
Patient 8	5,7	3,53

Patient 9	7,67	9,18
Patient 10	3,99	
Patient 11	8,90	
Patient 12	6,60	
Patient 13	6,03	
Patient 14	4,49	
Patient 15	11,77	5,28
Patient 16	13,97	
Patient 17	6,28	6,06
Patient 18		9,06
Patient 19		2,81
Patient 20		14,33
Patient 21		4,50
Patient 22	4,51	
Durchschnittswert	7,35	6,59

Laktatwerte über dem Normwert von 4 mmol/l (Faude, O., et al. (2012) zeigen in ähnlicher aber nicht identischer Weise wie der RER an, dass die Studienteilnehmenden bei maximaler Belastung wirklich ausbelastet waren. Sehr hohe Werte deuten extreme Belastungen an. Laktatwerte verdeutlichen das Maß der Anstrengung.

Tabelle 15: Case Processing Summary des LAC (max.) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	11	50,0%	11	50,0%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	18	81,8%	4	18,2%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

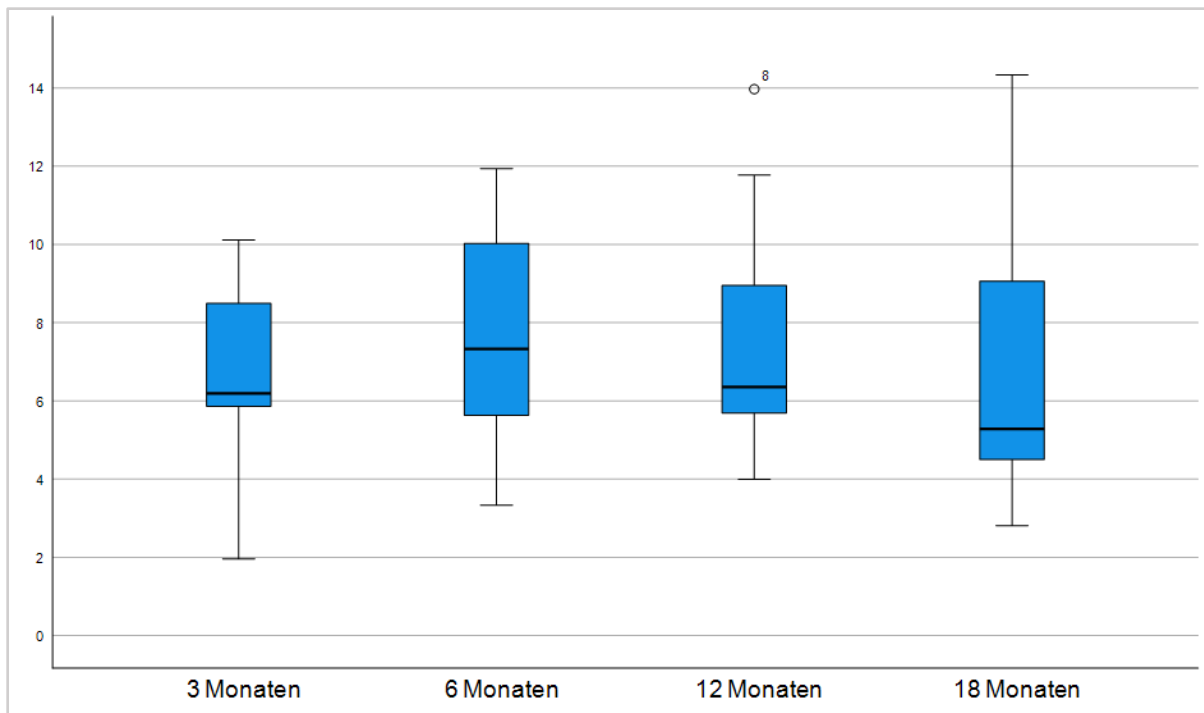


Abbildung 24: Laktatwert (LAC) – max. Last

Mit Hinblick auf das Boxplot-Diagramm, wird ersichtlich, dass die Mediane zu allen Zeitpunkten im erwarteten Normbereich zwischen 4 – 12 mmol lagen und somit anzunehmen ist, dass die große Mehrheit der Teilnehmer während der körperlichen Anstrengung im anaeroben Bereich tätig war.

4.2.6. Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz in Ruhe (AaDO₂ Ruhe)

Die nächste Tabelle listet die gemessenen AaDO₂ Ruhewerte (Unterschied zwischen der Sauerstoffkonzentration in den Alveolen und im arteriellen System) nach 12 und 18 Monaten auf (s. Tab. 16).

Tabelle 16: (AaDO₂) Ruhe nach 12 Monaten und nach 18 Monaten

	(AaDO ₂) Ruhe 12 Mo	(AaDO ₂) Ruhe 18 Mo
Patient 1	46,34	
Patient 2	14,26	
Patient 3	28,40	
Patient 4	43,18	
Patient 5	34,80	
Patient 6	23,36	37,74
Patient 7	27,20	

Patient 8	21,48	28,00
Patient 9	27,95	29,97
Patient 10	12,87	
Patient 11	40,33	
Patient 12	33,82	
Patient 13	39,01	
Patient 14	15,27	
Patient 15	27,42	28,80
Patient 16	8,76	
Patient 17	27,77	14,29
Patient 18	43,34	39,00
Patient 19		23,50
Patient 20		11,13
Patient 21		45,40
Patient 22	28,08	
Durchschnittswert	28,61	28,65

Folgende Auswertungen beziehen sich auf das im Thieme Verlag erschiene Buch „Atmen- Atemhilfen / Atemphysiologie und Beatmungstechnik“ von Wolfgang Oczeni (2012).

Der Normwert liegt in Ruhe bei 10 bis maximal 40 mmHg. Bei 5 Studienteilnehmenden wurde ein AaDO₂ außerhalb dieser Norm gemessen (rote Schrift). Der Durchschnittswert errechnete sich zu 28,61 beim 1-Jahres-Follow-up und zu 28,65 nach Ablauf von 18 Monaten.

Tabelle 17: Case Processing Summary der (AaDO₂) Ruhe nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

Die folgende Grafik zeigt die Standardabweichung der AaDO₂ Ruhe bei den vier Erhebungszeitpunkten.

Beim Termin nach 12 Monaten lag der Median etwas höher, als nach 3 und 6 Monaten. Die Streuung um den Median war jedoch geringer. Diese Tendenz setzte sich bei den Werten nach anderthalb Jahren fort (s. Abb. 25).

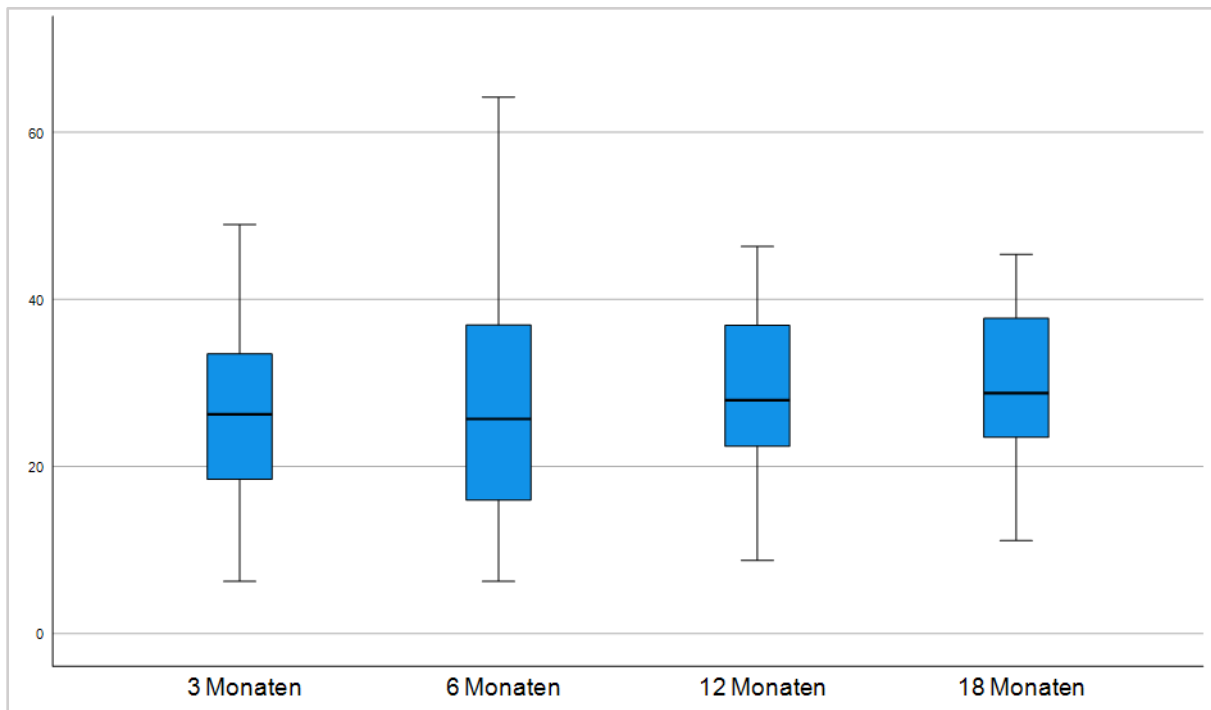


Abbildung 25: Standardabweichung AaDO₂ Ruhe

Unsere Daten konnten ein signifikantes Ergebnis für den Unterschied zwischen 6 Monaten und 18 Monaten nachweisen ($p=0,028$).

4.2.7. Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz unter maximaler Belastung (AaDO₂ max. Last)

Tabelle 18 listet die gemessenen AaDO₂ bei maximaler Belastung nach 12 und 18 Monaten auf (s. Tab. 18).

Tabelle 18: (AaDO₂) max. Last nach 12 Monaten und nach 18 Monaten

	(AaDO ₂) max. Last 12 Mo	(AaDO ₂) max. Last 18 Mo
Patient 1	44,00	
Patient 2	15,63	
Patient 3	50,05	
Patient 4	39,05	

Patient 5	23,02	
Patient 6	31,09	35,79
Patient 7	18,27	
Patient 8	38,56	31,30
Patient 9	31,32	29,85
Patient 10	32,69	
Patient 11	31,23	
Patient 12	22,58	
Patient 13	37,32	
Patient 14	17,01	
Patient 15	35,96	15,33
Patient 16	25,06	
Patient 17		19,88
Patient 18		
Patient 19		19,37
Patient 20		17,88
Patient 21		23,58
Patient 22	21,88	
Durchschnittswert	30,28	24,12

Bei zunehmender Belastung erweitert sich der Normbereich auf Werte über 40 mmHg. Steigt der Wert signifikant über 40 mmHg, so ist von einer Gasaustauschstörung auszugehen. Zweimal wurden Werte > 40 mmHg gemessen (rote Schrift). Die Durchschnittswerte lagen bei 30,28 (12 Mo) bzw. 24,12 (18 Mo).

Bei 3 Studienteilnehmenden sanken die Werte für den Zeitraum von 12 bis 18 Monaten und bei einem Probanden stieg der Wert an (s. Tab. 18).

Tabelle 19: Case Processing Summary der (AaDO2) max. Last nach 12 Monaten und nach 18 Monaten

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Termin nach 3 Monaten:	12	54,5%	10	45,5%	22	100,0%
Termin nach 6 Monaten:	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
Termin nach 12 Monaten:	17	77,3%	5	22,7%	22	100,0%
Termin nach 18 Monaten:	8	36,4%	14	63,6%	22	100,0%

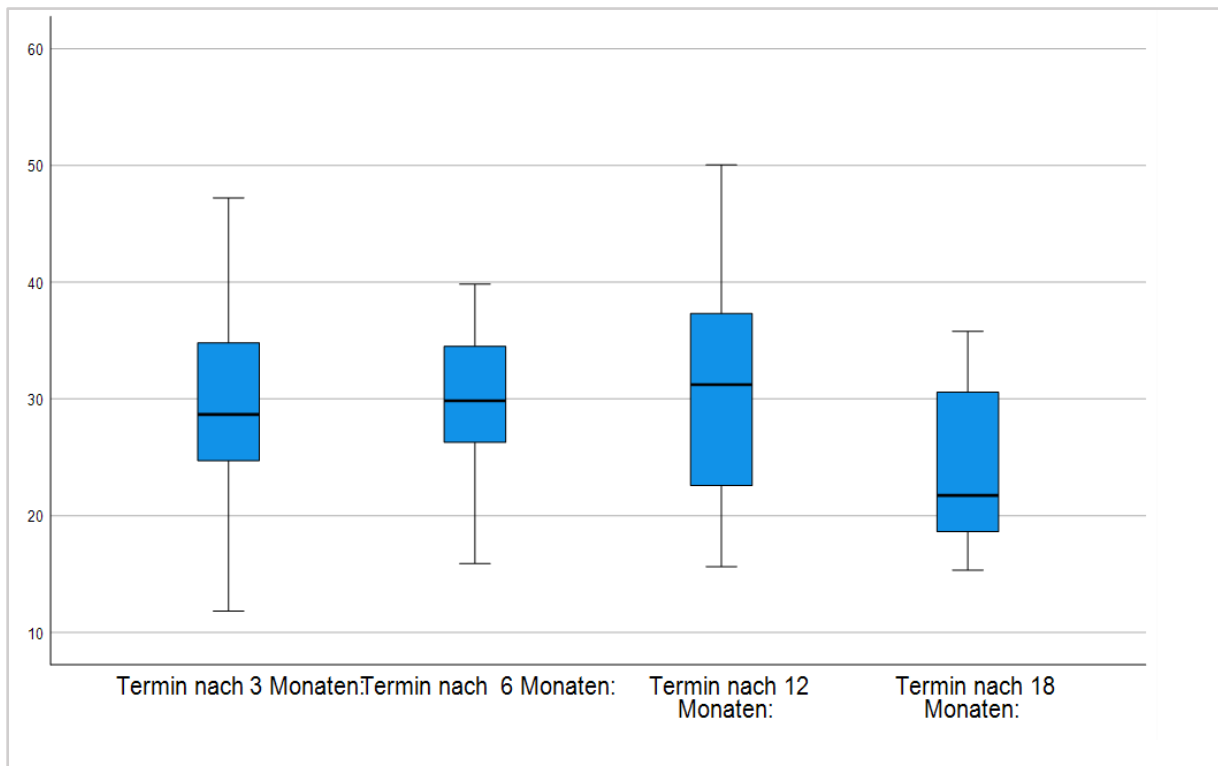


Abbildung 26: AaDO2 max. Last

Das Box-Diagramm veranschaulicht die Standardabweichung der AaDO2 max. Last bei den vier Erhebungszeitpunkten.

Der durchschnittliche Wert war von 3 Monaten bis 12 Monaten nahezu gleich.

Zum Zeitpunkt von 18 Monaten war der Durchschnittswert niedriger als bei den früheren Zeitpunkten (s. Abb. 26).

Damit kam es bei der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei maximaler Belastung im zeitlichen Verlauf der Erkrankung bei den Studienteilnehmenden im Median zu einem leichten Rückgang. Insgesamt lagen die Mediane nahe den Normwerten. Die Verteilung der Einzelwerte wies jedoch eine starke Streuung auf.

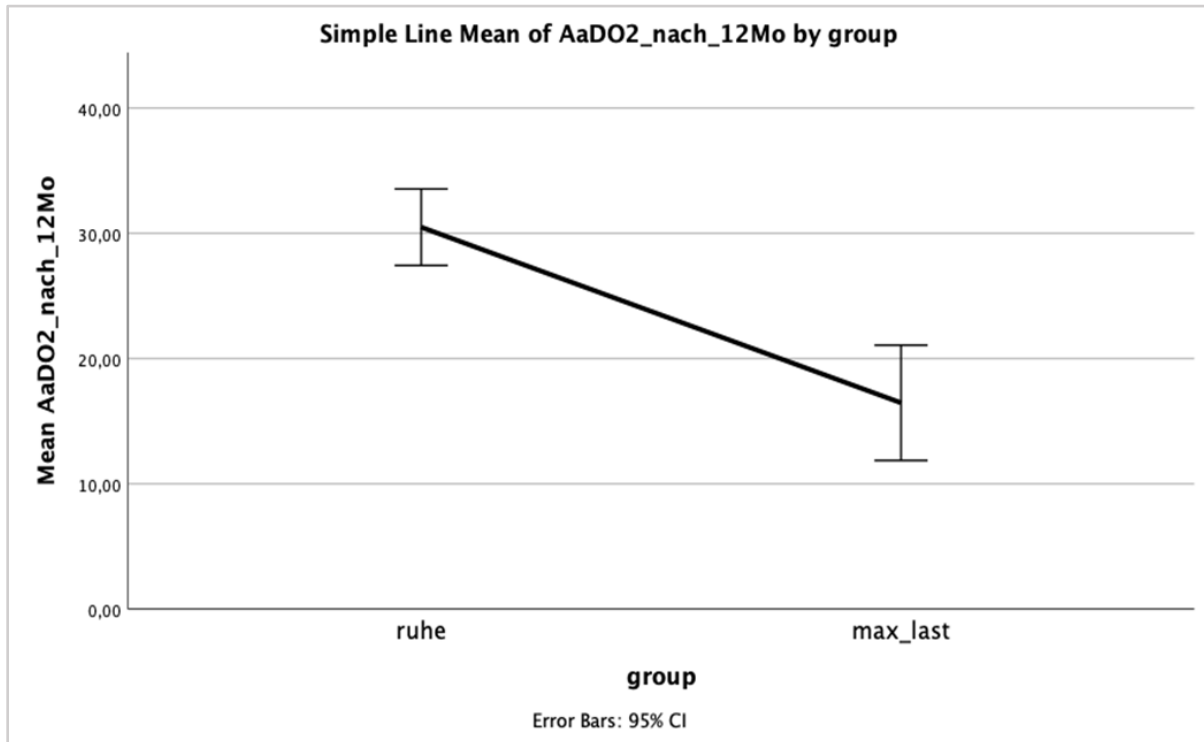


Abbildung 27: Liniendiagramm von AaDO2 nach 12 Monaten im Vergleich zwischen Ruhe und maximaler Belastung.

Wir haben den AaDO2-Wert bei 12 Monaten zwischen den Gruppen „Ruhe“ und „max_last“ (maximale Belastung) analysiert.

Der Unterschied im durchschnittlichen AaDO2 war signifikant ($p < 0,001$).

Der präsentierte Graph ermöglicht eine Analyse der Veränderungen der AaDO2 unter verschiedenen Bedingungen und soll somit die Veränderung dieses Wertes zu den verschiedenen Stadien aufzeigen.

Die Ergebnisse können mit dem Zitat aus dem im Thieme Verlag erschienen Buch „Pneumologie – Blutgase unter Belastung im Vergleich mit der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz“ (2010) in Verbindung gebracht werden: „Lungengesunde zeigten unter Belastung einen Anstieg des P_{a,O_2} standard von $5,9 \pm 10,5 \text{ mmHg}$ (sign.), Obstruktive von $9,6 \pm 9,9 \text{ mmHg}$ (n.s.). Der P_{a,O_2} standard der restriktiven Studienteilnehmenden fiel unter Belastung ab ($-4,8 \pm 16,1$, n.s.); AaDO₂ stieg in dieser Gruppe um $13,6 \pm 15,7 \text{ mmHg}$ (sign.) an. Keine AaDO₂-Änderung fand sich in den beiden anderen Kollektiven. Die beste Korrelation zwischen P_{a,O_2} standard und

AaDO₂ wurde in der restriktiven Gruppe in Ruhe erreicht (-0,91), die schlechteste bei den Lungengesunden (0,75)“.

4.2.8. Atemminutenvolumen (VE) unter Belastung im Verhältnis zum Sollwert (Soll %)

Die folgende Tabelle zeigt das Atemminutenvolumen (VE) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten an (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Atemminutenvolumen (VE) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten

	VE/ Soll% nach 12 Mo	VE/Soll% nach 18 Mo
Patient 1	124	
Patient 2	72	
Patient 3	152	
Patient 4	134	
Patient 5	106	
Patient 6	88	91
Patient 7	82	
Patient 8	124	123
Patient 9	76	74
Patient 10	78	
Patient 11	72	
Patient 12	79	
Patient 13	148	
Patient 14	71	
Patient 15	146	100
Patient 16	123	
Patient 17	145	108
Patient 18	84	68
Patient 19		89
Patient 20		102
Patient 21		93
Patient 22	74	108
Durchschnittswert	104,11	94,22

Der Normwert für das Atemminutenvolumen wird mit 100-120 l/min angegeben. Dieser Wert wurde als 100%-Marke verwendet. Bei neun Messungen nach 12 Monaten und bei vier

Messungen nach 18 Monaten wurden Werte festgestellt, die zum Teil deutlich über dem Richtwert lagen (s. Abb. 28).

Tabelle 21: Case Processing Summary des Atemminutenvolumen (VE) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

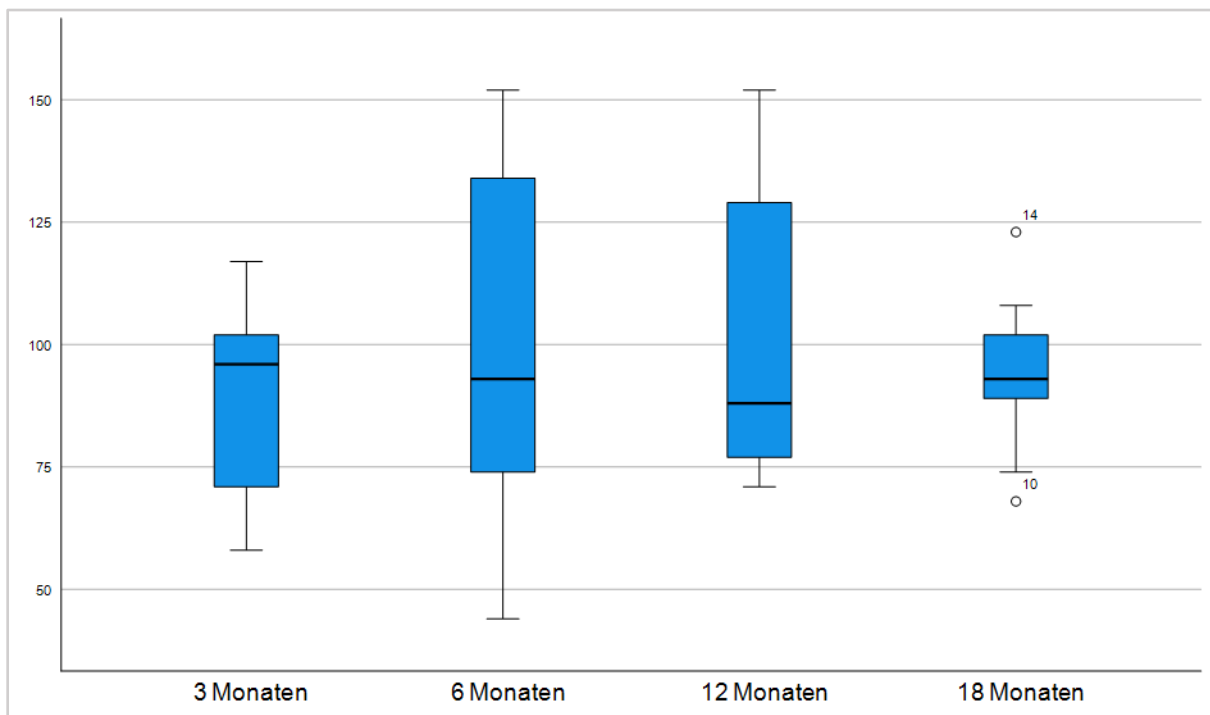


Abbildung 28: Atemminutenvolumen (VE) max./ Soll (%)

Während sich das Atemminutenvolumen der meisten Studienteilnehmenden im Zeitraum zwischen der 3-Monats-Kontrolle und der 6-Monats-Kontrolle erhöhte, blieb es zu den späteren Zeitpunkten insgesamt auf einem hohen Niveau in der Nähe der Normwerte konstant. Allerdings kam es auch hier zu starken interindividuellen Schwankungen.

4.2.9. Sauerstoffpuls (O2 Puls) in Relation zum Sollwert (Soll %)

Tabelle 22 gibt den Sauerstoffpuls (O2 Puls) in Relation zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten an (s. Tab. 22).

Tabelle 22: Sauerstoffpuls (O2 Puls) in Relation zum Sollwert (Soll %) nach zwölf und 18 Monaten

	O2 Puls/Soll% nach 12 Mo	O2 Puls/Soll% nach 18 Mo
Patient 1	115	
Patient 2	83	
Patient 3	110	
Patient 4	122	
Patient 5	98	
Patient 6	92	79
Patient 7	119	
Patient 8	80	90
Patient 9	81	82
Patient 10	91	
Patient 11	81	
Patient 12	87	
Patient 13	83	
Patient 14	81	
Patient 15	84	89
Patient 16	101	
Patient 17	140	120
Patient 18	75	74
Patient 19		117
Patient 20		76
Patient 21		85
Patient 22	99	
Durchschnittswert:	95,89	90,22

Für den Sauerstoffpuls wird für das weibliche Geschlecht ein Normwert von 10 ml O₂/HF und für das männliche Geschlecht von 15 ml O₂/HF angegeben. Die gemessenen O₂ Pulswerte zum 1-Jahres-Follow-up und von neun Studienteilnehmenden nach Ablauf von 18 Monaten wurden zu diesen Richtwerten in Beziehung gesetzt. Acht Werte lagen über der 100%-Grenze (grün markiert).

Die Durchschnittswerte waren 95,89 nach 12 Monaten und 90,22 nach 18 Monaten.

Tabelle 23: Case Processing Summary des Sauerstoffpuls (O2) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3,6,12 und 18 Monaten

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
3 Monaten	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%
6 Monaten	16	72,7%	6	27,3%	22	100,0%
12 Monaten	19	86,4%	3	13,6%	22	100,0%
18 Monaten	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%

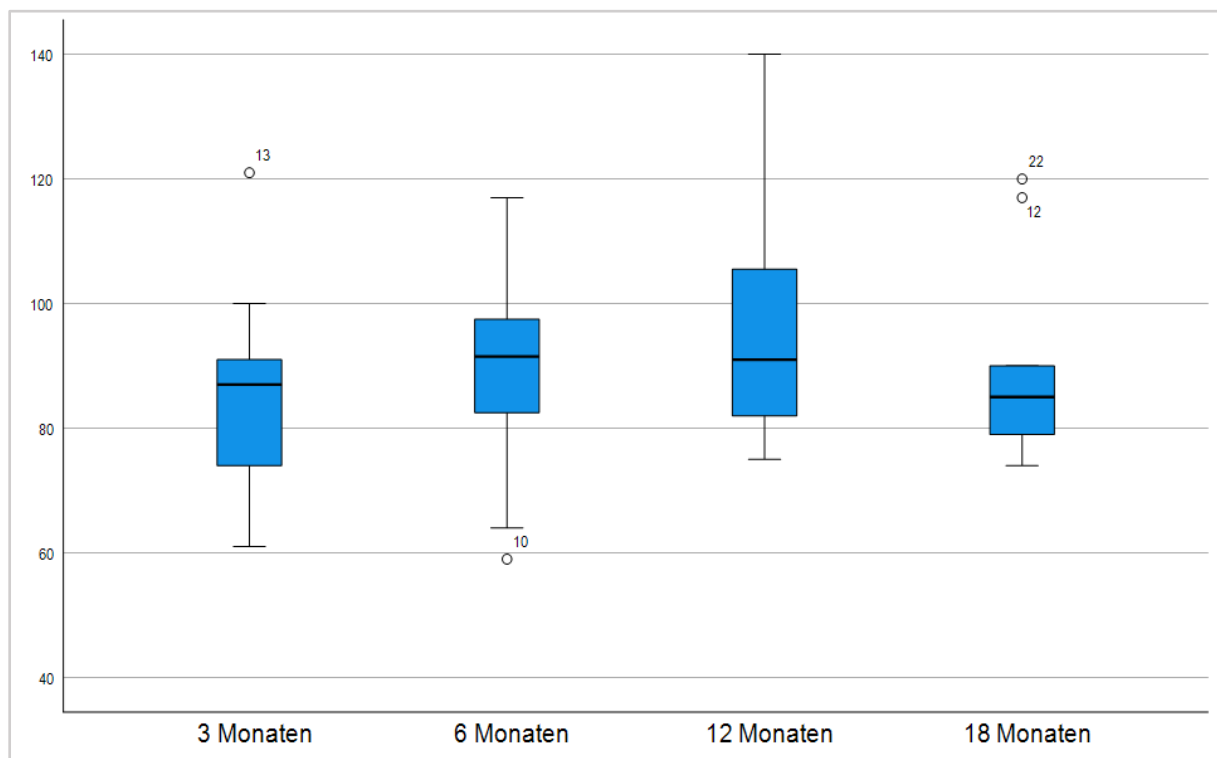


Abbildung 29: Sauerstoffpuls (O2) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3,6,12 und 18 Monaten

Es kam im gesamten zeitlichen Verlauf zu keinen signifikanten Änderungen der Messwerte ($p=0.719$).

5. Diskussion

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie ist eine Analyse von Messdaten einer spiroergometrischen Leistungsdiagnostik, die bei einer Follow-up Untersuchung von Studienteilnehmenden gewonnen wurden, bei denen 12 Monate zuvor eine Infektion mit SARS-CoV2 festgestellt worden war. Bei einigen Studienteilnehmenden lagen auch spiroergometrische Daten 18 Monate nach Erkrankungsbeginn vor. Allerdings ist ein direkter Vergleich zwischen beiden Kollektiven wegen der geringen Fallzahlen nur eingeschränkt möglich.

Im Rahmen einer Dissertation von Patrik Huppertz waren dieselben Studienteilnehmenden jedoch bereits nach 3 Monaten und nach 6 Monaten nachuntersucht worden, so dass Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung gewonnen werden konnten. Es wurden ausschließlich Studienteilnehmende inkludiert, deren Datensätze über den gesamten Beobachtungszeitraum vollständig und nachvollziehbar waren. Der häufigste Grund für einen Ausschluss von Studienteilnehmenden war eine Neuinfektion mit COVID-19 innerhalb des Untersuchungszeitraums. Zweiundzwanzig Studienteilnehmende erfüllten alle Einschlusskriterien.

Es wurden die beiden Nullhypothesen aufgestellt, dass es keinen Unterschied zwischen den Werten der Spiroergometrie und der Blutgasanalysen im Vergleich zu Normwerten und in Abhängigkeit von der Schwere einer stattgehabten Infektion mit SARS-CoV2 hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf nach 12 und 18 Monaten gibt und dass es keinen Unterschied zwischen den Werten der Spiroergometrie und den Blutgasanalysen in Abhängigkeit von der Schwere einer stattgehabten Infektion mit SARS-CoV2 hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf nach 12 und 18 Monaten im Vergleich zu den Werten nach 3 und 6 Monaten gibt. Beide Hypothesen konnten bestätigt werden.

Insgesamt war die Kapazität der Studienteilnehmenden für VO₂ max. zu allen Erhebungszeitpunkten im Mittel normal. Sie verbesserte sich nach Ablauf der ersten 3 Monate (Median: von 84% auf 91,63%); blieb dann jedoch weitestgehend konstant (Median: 12 Mo.: 96,16%).

Die Werte an der anaeroben Schwelle waren im Verhältnis zum Sollwert zu allen Erhebungszeitpunkten unterdurchschnittlich. Daran änderte sich zwar im zeitlichen Verlauf der gesamten Messungen nichts; jedoch ist ein deutlicher Trend mit steigenden Durchschnittswerten zu verzeichnen. Bei VO₂-AT besteht ein Signifikanzunterschied zwischen 3 Monaten und 12 Monaten (Unterschied = 15,29, p-Wert = 0,014). Die Ruhelaktatwerte der meisten Studienteilnehmenden waren zu allen Zeitpunkten starken individuellen Schwankungen unterworfen. Diese lagen jedoch grundsätzlich innerhalb des Normbereiches. Wenn für die maximalen Laktatwerte nach Faude et al. (2012) ein

Richtwertbereich von 4 bis max. 12 mmol/l veranschlagt wird, dann gab es insgesamt nur zwei Messungen, bei denen der Wert bei der Kontrollmessung nach einem Jahr oder 18 Monaten oberhalb der Normwertgrenze lag. Alle anderen Messwerte bewegten sich im durchschnittlichen Laktatmaximalbereich. Bei den Standardabweichungen der AaDO₂ Ruhe und auch der AaDO₂ max. Last bei den vier Erhebungszeitpunkten lagen die Mediane nach 12 Monaten etwas höher als nach 3- und 6 Monaten (Huppertz, 2023). Allerdings war die Streuung um die Mediane geringer als bei den Sechsmonatskontrollen. Diese Tendenz setzte sich bei den Werten nach 18 Monaten fort. Insgesamt lagen auch diese Werte zu allen Zeitpunkten im Normbereich.

Bei der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei maximaler Belastung kam es im zeitlichen Verlauf der Erkrankung bei den Studienteilnehmenden im Median zu einem leichten Anstieg. Auch diese Mediane lagen nahe den Normwerten. Einzelne Werte wichen zum Teil deutlich davon ab.

Für das Atemminutenvolumen wurde ein Normwert von 100-120 l/min zugrunde gelegt. Bei neun Messungen nach 12 Monaten und bei vier Messungen nach 18 Monaten wurden Werte festgestellt, die zum Teil deutlich über dem Richtwert lagen. Während sich das Atemminutenvolumen der meisten Studienteilnehmenden im Zeitraum zwischen der 3-Monats-Kontrolle und der 6-Monats-Kontrolle erhöhte (Huppertz, 2023), blieb es zu den späteren Zeitpunkten insgesamt auf einem hohen Niveau in der Nähe der Normwerte konstant. Allerdings kam es auch hier zu starken interindividuellen Schwankungen. Der Sauerstoffpuls (O₂) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) blieb im gesamten zeitlichen Verlauf der Untersuchungen ohne größere Schwankungen.

Es gab initial eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit 3 Monate nach überstandener COVID-19 Erkrankung (an der anaeroben Schwelle, bei RER=1 und bei Ausbelastung auf dem Fahrradergometer). Diese war jedoch nach 6 Monaten, nach 12 Monaten und nach 18 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die Mediane des Quotienten aus VO₂ max. und dem Sollwert im Zeitraum von 3 bis 18 Monaten änderten sich nicht mehr wesentlich. Insgesamt war die Kapazität der Studienteilnehmenden für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ max.) zu allen Erhebungszeitpunkten normal. Das Atemminutenvolumen der meisten Studienteilnehmenden erhöhte sich im Zeitraum zwischen der Drei-Monats-Kontrolle und der Sechs-Monats-Kontrolle. Danach blieb es jedoch auf einem hohen Niveau in der Nähe der Normwerte konstant. Die Verteilung der Einzelwerte aller Messungen wies allerdings eine starke Streuung auf.

Eine aktuelle Studie aus Frankreich untersuchte ebenfalls die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit von 60 Studienteilnehmenden zwölf Monate nach einer kritischen COVID-19-Infektion. Trotz der Schwere des anfänglichen klinischen Erscheinungsbildes lag die mittels CPET ermittelte körperliche Leistungsfähigkeit 12 Monate nach der akuten Infektion bei den

meisten Studienteilnehmenden auch in dieser Untersuchung wieder innerhalb normaler Grenzen. Eine Beeinträchtigung stand überwiegend im Zusammenhang mit anhaltender Dekonditionierung oder früheren Atemwegserkrankungen (Noureddine, et al., 2023).

Diese Ergebnisse werden durch frühere Studien gestützt, in denen die körperliche Leistungsfähigkeit 3 bis 6 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus mittels CPET untersucht wurde. In diesen Untersuchungen wird eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach COVID-19 in erster Linie auf körperliche Dekonditionierung und nicht auf physiologische Beeinträchtigungen zurückgeführt (Clavario, De Marzo, & Lotti, 2021) (Ribeiro Baptista, d'Humieres, & Schlemmer, 2022).

Ingul et al. (2023) bewerteten die Veränderung der kardiopulmonalen Funktion bei körperlicher Betätigung 12 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus bei COVID-19-Studienteilnehmenden und verglichen die Ergebnisse mit gematchten gesunden Kontrollen. Nach 3 Monaten führten 180 Studienteilnehmende einen erfolgreichen CPET durch; nach 12 Monaten waren es 177 (Durchschnittsalter 59,3 Jahre, 85 Frauen). Primärer Endpunkt war die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak). Ein Jahr nach der Entlassung aus dem Krankenhaus hatte die Mehrheit (77%) eine normale körperliche Leistungsfähigkeit. Nur jeder Vierte hatte eine Belastungsintoleranz, wobei kreislaulimitierende Faktoren häufiger auftraten als ventilationsbedingte Faktoren. Dekonditionierung war häufig. VO₂-Peak und Sauerstoffpuls verbesserten sich ab dem dritten Monat deutlich (Ingul, et al., 2023).

Rinaldo et al. (2023) untersuchten die maximale Belastungsfähigkeit nach COVID-19 zwei Jahre nach der Krankenhauserkrankung. Sie dokumentierten eine signifikante Verbesserung der anaeroben Schwelle, der VO₂/Arbeitssteigung und des Spitzen-Sauerstoffpulses bei gleichbleibender Spitzenbelastung im Vergleich zu den Sechsmonatswerten. Sie interpretierten diese Reaktion als eine allgemeine Verbesserung des Sauerstofftransports/der peripheren Sauerstoffverwertung, die sich bereits in mehreren früheren Studien in der frühen postakuten Phase als beeinträchtigt erwiesen hatte (Durstefeld, Sun, & Tahir, 2022) (Singh & Joseph, 2023). Zuvor hatten Cassar et al. (2021) wie auch die Dissertation von Patrik Huppertz (2023) eine erste Verbesserung des VO₂peak zwischen 3 und 6 Monaten gezeigt (Cassar, Tunnicliffe, Petousi, & ., 2021) (Huppertz, 2023).

In der vorliegenden Studie kam es im zeitlichen Verlauf insgesamt zu einer Stabilisierung oder sogar zu einer leichten Verbesserung der spiroergometrischen Werte. Besutti et al (2022) interpretierten eine solche Verbesserung als wahrscheinliche weitere Auflösung der parenchymatösen Anomalien, die noch nach 3 bis 6 Monaten in der Computertomographie beobachtet wurden (Besutti, Monelli, & Schirò, 2022).

Die Belege für eine verbleibende ventilatorische Ineffizienz bei COVID-19-Überlebenden sind in der Literatur jedoch uneinheitlich (Naeije & Caravita, 2021) (Durstefeld, Sun, & Tahir, 2022). Noureddine et al. (2023) haben gezeigt, dass 50% bis 56% der Studienteilnehmenden,

die auf die Intensivstation aufgenommen wurden, auch 12 Monate nach der Infektion noch eine V'E/V'CO₂-Steilheit über dem Normalwert aufwiesen; unabhängig von einer erhaltenen oder reduzierten Spitzenbelastbarkeit (Nouredine, et al., 2023). Allerdings bestand die Klientel dieser Studie im Gegensatz zu der Stichprobe der vorliegenden Arbeit ausschließlich aus Studienteilnehmenden mit schweren Krankheitsverläufen und es waren viele Raucher dabei.

Permanente Einschränkungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit waren auch bei Huppertz (2023) mit der Schwere der COVID-19 Erkrankung korreliert.

Dorelli et al. (2024) dokumentierten bei 16% der COVID-19 Studienteilnehmenden eine ventilatorische Ineffizienz bei körperlicher Anstrengung nach einem Zeitraum von 34 Monaten. Die Autoren forderten daher eine langfristige Nachbeobachtung von Studienteilnehmenden nach COVID-19; insbesondere im Hinblick auf persistierende ventilatorische Ineffizienzen und deren Auswirkungen auf die gesundheitlichen Ergebnisse der Studienteilnehmenden (Dorelli, et al., 2024).

Eine große multizentrische Kohortenstudie aus der Schweiz bewertete die funktionelle und radiologische Entwicklung der Lunge bei Studienteilnehmenden 12 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion (Lenoir, et al., 2023). Es zeigte sich, dass ein Jahr nach einer akuten COVID-19-Infektion Studienteilnehmende, die mit einem schweren Krankheitsverlauf eingeliefert worden waren, im Vergleich zu Studienteilnehmenden mit einer leichten oder mittelschweren COVID-19-Infektion eine anhaltend niedrigere TLC und DLCO_{corr}% vorhergesagt, sowie eine niedrigere minimale Sättigung bei Anstrengung (6MWT) aufwiesen. Die Längsschnittanalyse zwischen 6 und 12 Monaten nach der akuten SARS-CoV-2-Erkrankung zeigte, dass Studienteilnehmende, die auf der Intensivstation aufgenommen worden waren, eine stärkere Erholung der DLCO_{corr} aufwiesen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen verringerte sich im Laufe der Zeit; mit Ausnahme der minimalen Sauerstoffsättigung bei Anstrengung. Während das Gesamtausmaß der radiologischen Erkrankung im Laufe der Zeit abnahm, nahmen das Mosaikabschwächungsmuster und die Häufigkeit von „Arkaden“ und gekrümmten Linien im Vergleich zu anderen radiologischen Anomalien zu, was die Diskordanz zwischen Lungenfunktionsmessung und radiologischen Bildmustern widerspiegelt. Studienteilnehmende mit eingeschränkter Lungenfunktion zeigten auch mehr allgemeine und spezifische radiologische Anomalien (Lenoir, et al., 2023).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Meta-Analyse dokumentiert, in der die Lungenfunktion und die radiologischen Muster im Zeitverlauf nach einer Infektion mit SARS-CoV-2, dem Virus des schweren akuten respiratorischen Syndroms und dem Virus des Middle East Respiratory Syndrome verglichen wurden (Huntley, et al., 2022).

Wu et al. (2021) zeigten, dass etwa ein Drittel der COVID-19- Studienteilnehmenden 12 Monate nach COVID-19 eine anhaltend verminderte DLCO aufwies. Studienteilnehmende, die mechanisch beatmet werden mussten, wurden nicht berücksichtigt. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen DLCO, Dauer des Krankenhausaufenthalts und CT-Pneumonie-Scores festgestellt (Wu, et al., 2021).

Somit scheint eine niedrige DLCO bei der Nachuntersuchung mit dem anfänglichen Schweregrad der Erkrankung zusammenzuhängen. Daher schlagen Funke-Chambour et al. (2021) vor, dass nach einem schweren Verlauf grundsätzlich eine Nachsorge mit Lungenfunktionstests einschließlich der Messung der DLCO, beginnend etwa 3 Monate nach der akuten Erkrankung, erfolgen sollte (Funke-Chambour, et al., 2021).

Die pathophysiologischen und immunologischen Mechanismen, die zu einer anhaltenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion und radiologischen Anomalien nach COVID-19 führen, sind weitgehend unbekannt. Hansell et al. (2008) vermuteten, dass ein mosaikartiges Abschwächungsmuster, welches als ein Flickenteppich von Regionen mit unterschiedlicher Abschwächung erscheint, eine lückenhafte interstitielle Erkrankung, eine obliterative Erkrankung der kleinen Atemwege oder eine okklusive Gefäßerkrankung darstellen (Hansell, et al., 2008). Zu den pathophysiologischen und immunologischen Hypothesen gehören dagegen eine Überexpression von Zytokinen, eine Beeinträchtigung der kleinen Atemwege sowie eine vaskuläre und mikrozirkulatorische Entzündung (Cho, et al., 2022). Erhöhte Entzündungsmarker sagen nachweislich eine anhaltende pulmonale Beeinträchtigung voraus (Sonnweber, et al., 2022). Daten aus Autopsieserien und der bei COVID-19-ARDS-Studienteilnehmenden beobachtete erhöhte Totraum sprechen jedoch für die Hypothese einer Gefäßschädigung (Grieco, et al., 2020). Da bei der Untersuchung der Lungenfunktion von Studienteilnehmenden nach COVID keine Hinweise auf eine Erkrankung der kleinen Atemwege gefunden wurden, könnte die Mosaikschwächung auch durch verbleibende Gerinnsel und kleine Gefäßverletzungen verursacht werden (Dhawan, et al., 2021). Der Verschluss von Mikrogefäßen durch immunbedingte Prozesse während der akuten Erkrankung kann zu persistierenden Gefäßanomalien beitragen (Leppkes, et al., 2020). Möglicherweise führt demnach eine Kombination aus mikrovaskulären und kleinen Atemwegserkrankungen letztlich zu dem Mosaikmuster, das bei Studienteilnehmenden nach einer COVID-Erkrankung zu beobachten ist. Ähnliche Muster finden sich auch bei Studienteilnehmenden nach ARDS und wurden auch bei Infektionen mit dem Middle East Respiratory Syndrome Virus und dem Severe Acute Respiratory Syndrome Virus beschrieben (Ebner, et al., 2021).

5.1 Fazit

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass Studienteilnehmende mit einer Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach 6 bis 12 Monaten in den meisten Fällen wieder eine normale körperliche Leistungsfähigkeit erreichen. Dies geschieht vermutlich durch eine allgemeine Verbesserung der Physiologie des Sauerstofftransports/der peripheren Sauerstoffverwertung mit einer effizienteren ventilatorischen Reaktion auf die Belastung. Weitere Studien sind erforderlich, um unsere Erkenntnisse über die langfristigen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion zu bestätigen.

5.2 Limitationen

Limitationen unserer Studie sind der monozentrische Charakter, der die Verallgemeinerbarkeit unserer Daten beeinträchtigt. Zudem war die Stichprobengröße gering. Auch war das Kollektiv nicht repräsentativ, da in der Regel nur symptomatische Studienteilnehmende eine Klinik aufsuchen. Somit werden asymptomatische Patienten und Patientinnen nicht erfasst. Der Vergleich der Lungenfunktionsverbesserung nach 12 und 18 Monaten könnte verzerrt sein, da viele Studienteilnehmende ohne Beeinträchtigung oder Symptome nicht an der Nachbeobachtung teilgenommen haben. Daher sind die Ergebnisse nicht auf alle COVID-19 Überlebenden übertragbar.

Bei unseren Studienteilnehmenden fehlte zudem eine Baseline-Bewertung vor der SARS-CoV-2-Infektion. Somit konnte eine individuelle Entwicklung einzelner Parameter nicht nachvollzogen werden. Auch wenn bei fast allen Studienteilnehmenden die ergospirometrischen Werte innerhalb normaler Grenzen lagen, wäre es interessant gewesen, die Ergebnisse mit gematchten Kontrollen zu vergleichen.

5.3 Ausblick

Zukünftig sollten weitere Studien der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach COVID-19 mit großen, repräsentativen Patientenkollektiven erfolgen. Da man im Vorfeld nicht wissen kann, wer irgendwann einmal erkranken wird, ist es schwierig, individuelle Baseline-Werte vor einer Infektion zu generieren. Daher sollten die Studienteilnehmenden mit gesunden Vergleichspersonen mindestens hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes, ihres Lebensstils (z.B. Nikotinabusus) und ihrer sportlichen Aktivität gematcht werden.

6. Appendix

Der folgende Appendix in dieser Dissertation stellt einen zusätzlichen Abschnitt dar, der ergänzende Informationen oder Daten bereithält, die für das Verständnis der Hauptarbeit wichtig sind, jedoch den Fluss des Textes stören würden, wenn sie direkt im Hauptteil integriert wären.

Der Appendix trägt dazu bei, die Klarheit und Übersichtlichkeit der Dissertation zu erhöhen, indem er detaillierte oder spezifische Daten bereitstellt, die relevant für die Argumentation oder die Ergebnisse der Untersuchung sind.

Generell gilt für alle zuvor dargestellten Statistiken, dass fehlende Werte der 12-Monatsdaten mit der Imputations-Methode des linearen Trends, analysiert und ersetzt worden sind.

Tabelle 24: Descriptive statistics over time

Variable	time (months)	n	mean	sd	Median
vo2_max	3	13	84	21.72	86,0
	6	16	91.63	18.97	90.5
	12	19	96,16	17,80	90,0
	18	9	87,89	13,11	85,0
vo2_AT	3	13	55,08	14,88	54,0
	6	16	64,06	21,13	57,5
	12	19	70,37	18,04	66,0
	18	9	69,11	16,91	61,0

Tabelle 25: A/B - Hypothesis Test Summary of VO2 max.

A - Hypothesis Test Summary of VO2 max.				
	Null Hypothesis	Test	Sig. ^{a,b}	Decision
1	The medians of VO2_max are the same across categories of Time.	Independent-Samples Test	Median ,873	Retain the
a. The significance level is ,050. b. Asymptotic significance is displayed.				
B- Hypothesis Test Summary of VO2 max. - AT				
	Null Hypothesis	Test	Sig. ^{a,b}	Decision
1	The medians of VO2_AT are the same across categories of Time.	Independent-Samples Test	Median ,268	Retain the
a. The significance level is ,050. b. Asymptotic significance is displayed.				

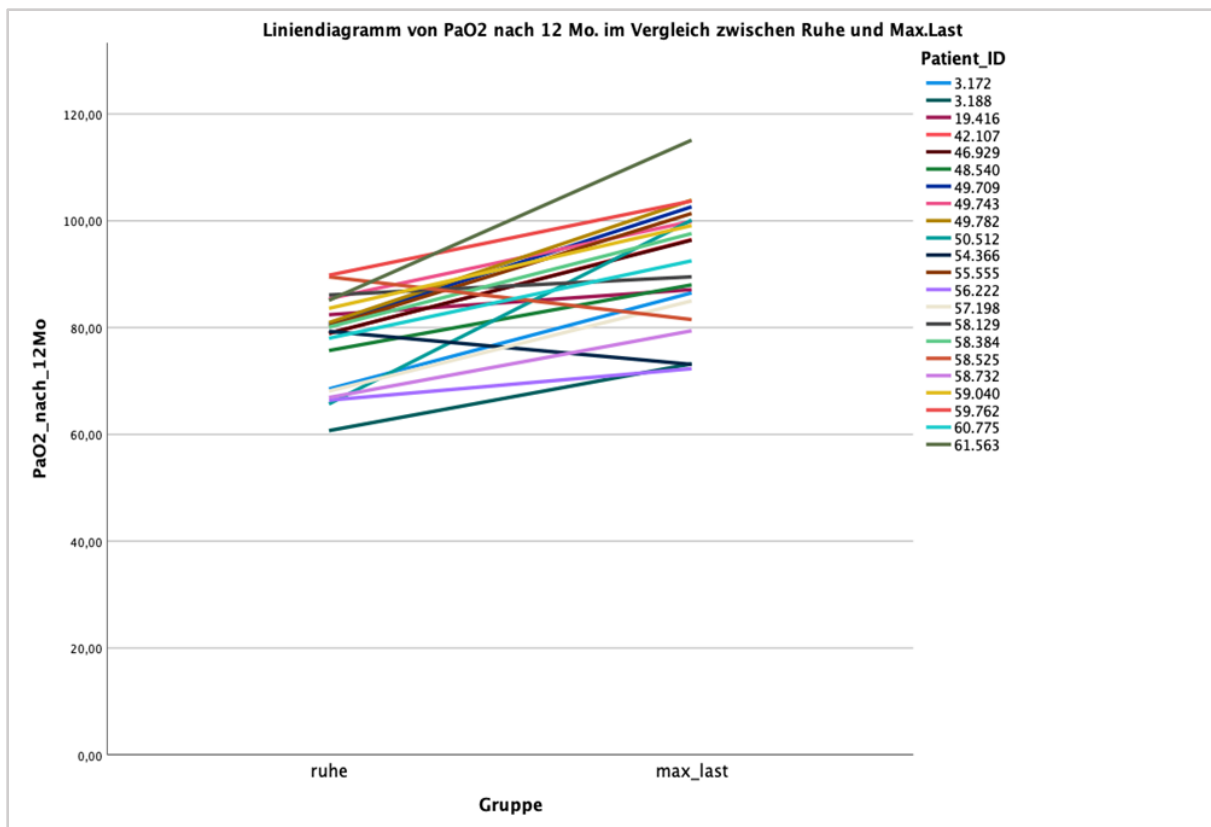


Abbildung 30: Liniendiagramm von PaO2 nach 12 Monaten im Vergleich zwischen Ruhe und maximaler Belastung

Tabelle 26: Case Processing Summary of PaO2

Case Processing Summary of PaO2							
		Cases					
		Valid		Missing		Total	
	group	N	Percent	N	Percent	N	Percent
PaO2_nach_12Mo	ruhe	22	100,0%	0	0,0%	22	100,0%
	max_last	22	100,0%	0	0,0%	22	100,0%

Descriptives

	group		Statistic	Std. Error
PaO2_nach_12Mo	ruhe	Mean	77,7679	1,75428
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 74,1197	
			Upper Bound 81,4161	
		5% Trimmed Mean	78,0239	
		Median	79,7000	
		Variance	67,705	
		Std. Deviation	8,22828	
		Minimum	60,70	
		Maximum	89,80	
		Range	29,10	
	Interquartile Range	15,57		
	Skewness	-,567	,491	
	Kurtosis	-,636	,953	
	max_last	Mean	92,0157	2,44184
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 86,9376	
			Upper Bound 97,0938	
		5% Trimmed Mean	91,8813	
		Median	94,4401	
		Variance	131,177	
		Std. Deviation	11,45325	
Minimum		72,30		
Maximum		115,10		
Range		42,80		
Interquartile Range	16,31			
Skewness	-,198	,491		
Kurtosis	-,529	,953		

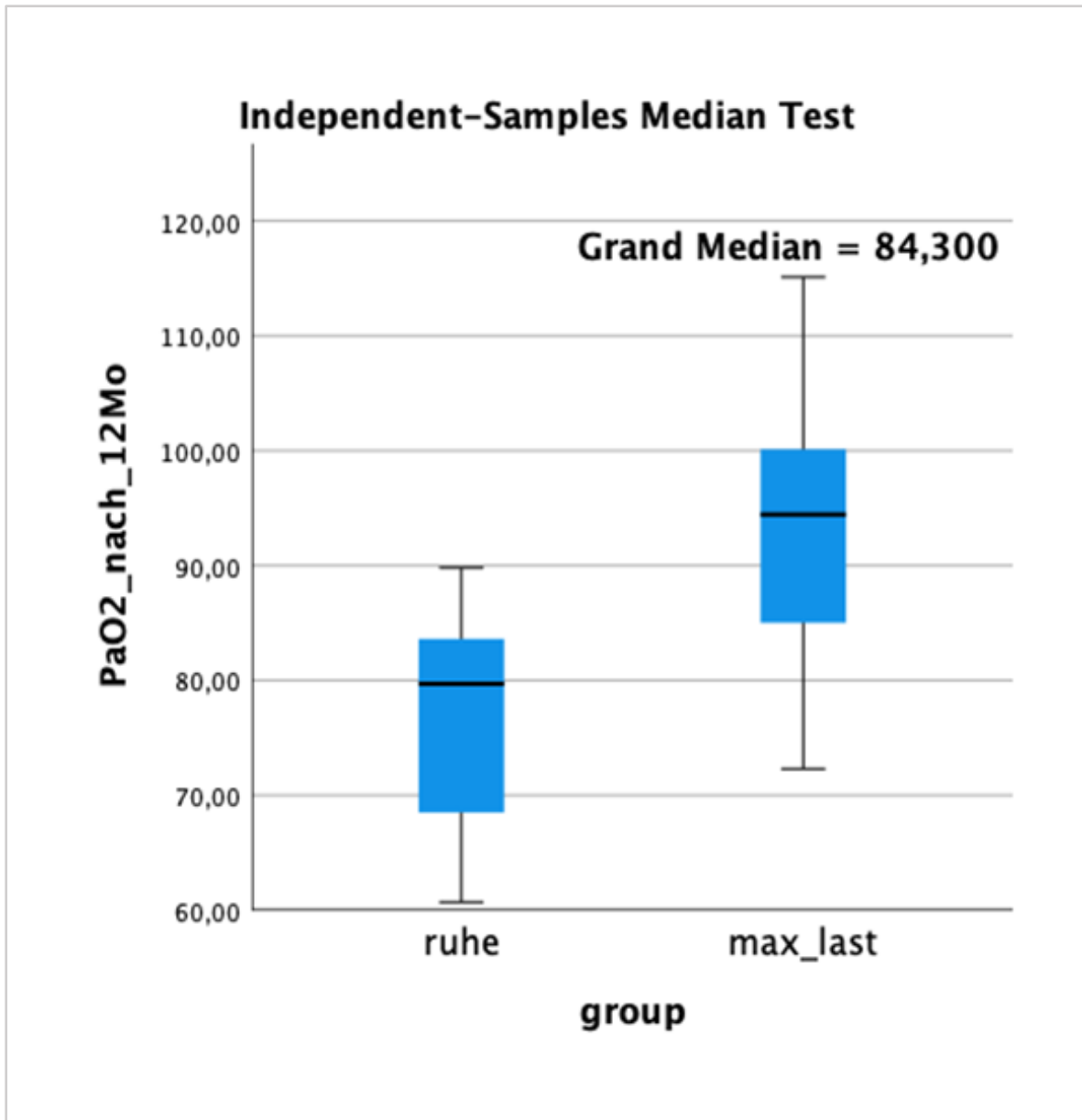


Abbildung 31: Vergleich des PaO₂-Wertes nach 12 Monaten zwischen Ruhe und bei maximaler Belastung

Tabelle 27: C- Hypothesis Test Summary

C- Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig. ^{a,b}	Decision
1	The medians of PaO2_nach_12Mo are the same across categories of group.	Independent-Samples Median Test	<,001 ^c	Reject hypothesis.
2	The distribution of PaO2_nach_12Mo is the same across categories of group.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	<,001	Reject hypothesis.
<p>a. The significance level is ,050.</p> <p>b. Asymptotic significance is displayed.</p> <p>c. Yates's Continuity Corrected Asymptotic Sig.</p>				

7. Literaturverzeichnis

- Academy of Sports. (2022). *Respiratorischer Quotient IRQ) und Kohlendioxidabgabe*. Abgerufen am 25. Oktober 2022 von [https://www.academyofsports.de/de/lexikon/respiratorischer-quotient-irq-und-kohlendioxidabgabe/#:~:text=Die%20Kohlendioxidabgabe%20\(VCO2\)%20ist,230%20ml%20CO2%20%2Fmin](https://www.academyofsports.de/de/lexikon/respiratorischer-quotient-irq-und-kohlendioxidabgabe/#:~:text=Die%20Kohlendioxidabgabe%20(VCO2)%20ist,230%20ml%20CO2%20%2Fmin).
- Albouaini, K., Egred, M., Alahmar, A., & Wright, D. (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*, S. (83):675-682.
- Altmann, D., & Boyton, R. (2021). Decoding the unknowns in long covid. *BMJ*, S. (372):132-139.
- Antwerpes, F. (2020). *Kohlendioxidpartialdruck*. Abgerufen am 24. Oktober 2022 von <https://flexikon.doccheck.com/de/Kohlendioxidpartialdruck>.
- AWMF. (2014). *Leitlinie 020-017; Spirometrie*. Abgerufen am 15. September 2022 von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017I_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf.
- Balbi, M., Conti, C., Imeri, G., Caroli, A., Surace, A., Corsi, A., . . . Di Marco F, B. P. (2021). Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol*, S. (138):109676.
- Besutti, G., Monelli, F., & Schirò, S. (2022). Follow-up CT patterns of residual lung abnormalities in severe COVID-19 pneumonia survivors: a multicenter retrospective study. *Tomography 2022*; , S. 8:1184–1195.
- Bikdeli, B. (2021). Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19. *INSPIRATION-S*. American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session.
- Bozkurt, B., Kovacs, R., & Harrington, B. (2020). Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. . *J Card Fail* , S. (26):370-378.
- Brodin, P. (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.*, S. 27(1):28–33.
- Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, S. (268):113426.
- Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. . *Social Science & Medicine*, S. (268):113426.
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, S. (324):603-605.

- Cassar, M., Tunnicliffe, E., Petousi, N., & . (2021). Symptom persistence despite improvement in cardiopulmonary health-insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. . *EClinicalMedicine*, S. 41: 101159.
- Chopra, V., Flanders, S., O'Malley, M., Malani, A., & Prescott, H. (2021). Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. . *Ann Intern Med*, S. (174):576-578.
- Cho, J., Villacreses, R., Nagpal, P., Guo, J., Pezzulo, A., & Thurman, A. (2022). Quantitative chest CT assessment of small airways disease in post-acute SARS-CoV-2 infection. . *Radiology*, S. 304((1)):185–192.
- Clavario, P., De Marzo, V., & Lotti, R. (2021). Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol.* , S. 340:113–118.
- Conkin, J. (2016). Equivalent Air Altitude and the Alveolar Gas Equation. *Aerosp Med Hum Perform*, S. 87(1):61-4.
- Cramer, G., Bielecki, M., Züst, R., Buehrer, T., Stanga, Z., & Deuel, J. (2020). Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. . *Eurosurveillance* , S. 25(36): 2001542.
- Davis, J., Rozenek, R., Decicco, D., Carizzi, M., & Pham, P. (2007). Comparison of three methods for detection of the lactate threshold. *Clin Physiol Funct Imaging*, S. (27):381-384.
- del Rio, C., Collins, L., & Malani, P. (2020). Long-term Health Consequences of COVID 19. . *JAMA*, S. 324(17):1723–1724.
- Desai, A., Lavelle, M., Boursiquot, B., & Wan, E. (2022). Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* , S. 322(1):1-11.
- Dhawan, R., Gopalan, D., Howard, L., Vicente, A., Park, M., & Manalan, K. (2021). Beyond the clot perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med.*, S. 9((1)):107–116.
- Doherty, M., Nobbs, L., & Noakes, T. (2003). Low frequency of the "plateau phenomenon" during maximal exercise in elite British athletes. *Eur J Appl Physiol*, S. (89):619-623.
- Dorelli, G., Sartori, G., Fasoli, G., Ridella, N., Bianchini, N., Braggio, M., . . . Venturelli, M. (2024). Persisting exercise ventilatory inefficiency in subjects recovering from COVID-19. Longitudinal data analysis 34 months post-discharge. *BMC Pulm Med.* , S. 24(1):258.
- Durstenfeld, M., Sun, K., & Tahir, P. (2022). Use of cardiopulmonary exercise testing to evaluate long COVID-19 symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; , S. 5: e2236057.

- Dweck, M., Bularga, A., Hahn, R., Bing, R., Lee, K., Chapman, A., . . . Sade LE, P. K. (2020). Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, S. (21):949-958.
- Ebner, L., Funke-Chambour, M., von Garnier, C., Ferretti, G., Ghaye, B., & Beigelman-Aubry, C. (2021). Imaging in the aftermath of COVID-19 what to expect. *Eur Radiol.* , S. ((6)):4390–4392.
- Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D., . . . Zinserling V, S. N. (2020). Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, S. (19):102597.
- Faude, O. (2012). "Lactate threshold and performance in endurance sports: a review." *Sports Medicine*. Von <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-20924>. abgerufen
- Faverio, P., Luppi, F., Rebora, P., D'Andrea, G., Stainer, A., Busnelli, S., . . . Franco G, M. A. (2011). One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res*, S. 23(1):65-74.
- Funke-Chambour, M., Bridevaux, P., Clarenbach, C., Soccac, P., Nicod, L., & von Garnier, C. (2021). Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*, S. 100((8)):826–841.
- Grieco, D., Bongiovanni, F., Chen, L., Menga, L., Cutuli, S., & Pintaudi, G. (2020). Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care*, S. 24((1)):529.
- Gupta, A., Madhavan, M., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T., . . . Ahluwalia N, A. J. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* , S. (26):1017-1032.
- Guzik, T., Mohiddin, S., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F., . . . Maffia P, D. F. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*, S. (116):1666-1687.
- Haas, I. (2021). *Atemzeitvolumen*. Abgerufen am 24. Oktober 2022 von <https://flexikon.doccheck.com/de/Atemzeitvolumen#:~:text=Das%20Atemzeitvolumen%2C%20das%20bei%20maximalem,zu%20200%20l%2Fmin%20steigern>.
- Hansell, D., Bankier, A., MacMahon, H., McLoud, T., Muller, N., & Remy, J. (2008). Fleischner Society glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* , S. 246((3)):697–722.
- Hendren, N., Drazner, M., Bozkurt, B., & Cooper, L. (2020). Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*, S. (141):1903-1914.

- Hennings, J., Oqueka, T., Harbaum, L., & Klose, H. (2022). Organbezogene Folgeerscheinungen von COVID-19 bei Erwachsenen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, S. (65):462-470.
- Hien, P. (2012). *Praktische Pneumologie; 2. Auflage*. Berlin: Springer-Verlag.
- Hu, B., Guo, H., & Zhou, P. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID. *Nat Rev Microbiol*, S. 19(3):141–154.
- Hui, D., Joynt, G., Wong, K., Gomersall, C., Li, T., Antonio, G., . . . Sung, J. (2005). Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*, S. 60(5):401-409.
- Huntley, C., Patel, K., Bil Bushra, S., Mobeen, F., Armitage, M., & Pye, A. (2022). Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS MERS and COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*, S. 8((2)):00056–202.
- Huppertz, P. (2023). *Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik bei COVID19-Überlebenden drei und sechs Monate nach Infektion mit SARS-CoV2*. Medizinische Fakultät der Universität zu Köln.
- Ingul, C., Edvardsen, A., Follestad, T., Trebinjac, D., OAW, A., Bronstad, E., & Rasch-Halvosen, B. (2023). Changes in cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3-12 months after COVID-19. *Eur Respir J.*, S. 61(2):2200745.
- Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*, S. (5):293-298.
- Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, M., . . . Han, Y. (2020). Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*, S. (106):1132-1141.
- Kindermann, W., Simon, G., & J, K. (1979). The significance of the aerobicaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, S. (42):25-34.
- Kroidl, R. (2014). *Kursbuch Spiroergometrie; 3. Auflage*. Berlin: Springer-Verlag.
- Kroidl, R., Schwarz, S., Lehnigk, B., & Fritsch, J. (2015). 9-Felder-Grafik nach Wassermann, Felder zur Zirkulation und Leistung. In R. S. Kroidl, *Kursbuch Spiroergometrie* (S. 172). Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Kroidl, R., Schwarz, S., Lehnigk, B., & Fritsch, J. (2015). Physiologische Grundlagen, Physiologie und Pathophysiologie der kardiozirkulatorischen Adptation. In R. S. Kroidl, *Kursbuch Spiroergometrie* (S. 177-119). Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Larsen, R. (2018). *Beatmung; 6. Auflage*. Berlin: Springer-Verlag.

- Larson, O., Hammond, C., Oronsky, T., & Kesari, A. (2021). Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, S. (20):1-9.
- Lenoir, A., Christe, A., Ebner, L., beigelman-AQubry, C., Bridevaux, P.-O., Brutsche, M., . . . Geiser, T. (2023). Pulmonary Recovery 12 Months after Non-Severe and Severe COVID-19: The Prospective Swiss COVID-19 Lung Study. *Respiration*, S. 102(2):120-133. .
- Leppkes, M., Knopf, J., Naschberger, E., Lindemann, A., Singh, J., & Herrmann, I. (2020). Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. . *EBioMedicine.*, S. 58:102925.
- Lenzen-Schulte, M. (2020). Long COVID: Der lange Schatten von COVID-19. *Dtsch Arztebl*, S. 117(49): A-2416 / B-2036.
- Liao, X., Wang, Y., He, Z., Yun, Y., Hu, M., Ma, Z., . . . Liu, L. (2020). Three-Month Pulmonary Function and Radiological Outcomes in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Patient Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.*, S. 8(9):540.
- Lindner, D., Fitzek, A., Bräuninger, H., Aleshcheva, G., Edler, C., Meissner, K., . . . Kirchhof P, E. F. (2020). Association of cardiac infection With SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *Jama Cardiol*, S. (5):1281-1285.
- Lutchmansingh, D., Knauert, M., Antin-Ozerkis, D., Chupp, G., Cohn, L., Dela Cruz, C., & Ferrante LE, H. E. (2021). A clinic blueprint for post-coronavirus disease 2019 RECOVERY: learning from the past, looking to the future. *Chest*, S. (159):949-958.
- Martin-Villares, C., Perez Molina-Ramirez, C., Bartolome-Benito, M., & Bernal-Sprekelsen, M. (2021). Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, S. (278):1605-1612.
- McDonald, L. (2021). Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? . *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, S. (320):257-265.
- Mendelson, M., Nel, J., & Blumberg, L. (2020). Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*, S. 111(1):10–12.
- Mirmaul, B., Bertucci, D., & Teixeira, I. (2013). Is the VO₂max that we measure really maximal? *Front Physiol*, S. (4):203-208.
- Naeije, R., & Caravita, S. (2021). Phenotyping long COVID. . *Eur Respir J*, S. 58: 2101763.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., & Gupta, A. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. *Nat Med*.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M., McGroder, C., Stevens, J., . . . Shalev D, S. T.-N.-D. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, S. (27):601-615.
- Nath, A. (2020). Long-Haul COVID. *Neurology*, S. 95(13):559–560. .

- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *NICE guideline (NG188): COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. Abgerufen am 18. August 2021 von <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- Ngai, J., Ko, F., ng, S., To, K., Tong, M., & Hui, D. (kein Datum). The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*, S. 15(3):543-550.
- Ngai, J., Ko, F., Ng, S., To, K.-W., Tong, M., & Hui, D. (2010). The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*, S. (15):543-550.
- Noureddine, S., Roux-Claudé, P., LLaurent, L., Ritter, O., Dolla, P., Karaer, S., & Claudé, F. (2023). Evaluation of long-term sequelae by cardiopulmonary exercise testing 12 months after hospitalization for severe COVID-19. *BMC Pulm med.*, S. 23(1):13.
- Paul Ehrlich Institut. (2022). *Was sind überhaupt Langzeitfolgen?* Abgerufen am 18. August 2022 von <https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/DE/coronavirus/sicherheit-wirksamkeit-impfstoff/25-coronavirus-impfstoff-covid-19-langzeitfolgen.html#:~:text=Etwas%2C%20das%20erst%20nach%20langer,Infektion%20oder%20einer%20schweren%20Erkrankung>.
- Poole, D., Wilkerson, D., & Jones, A. (2008). Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *Eur J Appl Physiol*, S. (102):403-410.
- Priesser, A., Manuwald, U., Barbinova, L., Mick, R., & baur, X. (2010). *Blutgase unter Belastung im Vergleich mit der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Puntmann, V., Carerj, M., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., . . . Escher F, V.-N. M. (2020). Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease . *JAMA Cardiol*, S. (5):1265-1273.
- Raj, S., Arnold, A., Barboi, A., Claydon, V., Limberg, J., Lucci, V.-E., . . . Society., A. A. (2021). Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*, S. (31):365-368.
- Ribeiro Baptista, B., d'Humieres, T., & Schlemmer, F. (2022). Identification of factors impairing exercise capacity after severe COVID-19 pulmonary infection: a 3-month follow-up of prospective COVulnerability cohort. *Respir Res.*, S. 23(1):68.
- Richter, D., Guasti, L., Koehler, F., Squizzato, A., Nistri, S., Christodorescu, R., . . . Gaudio G, A. R. (2021). Late phase of COVID-19 pandemic in general cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail* 8: 34, S. (8):3483-3494.
- Rinaldo, R., Mondoni, M., Baccelli, A., Marchetti, F., Re, B., Degrassi, M., . . . Guazzi, M. (2023). SARS-CoV-2 infection sequelae on exercise response: persistent or reversible? A 2-year perspective. . *Open Res.* , S. 9(4):00234-2023.

- Roy, T., & Secomb, T. (2014). Theoretical analysis of the determinants of lung oxygen diffusing capacity. *J Theor Biol*, S. (351):1-8.
- Rubin, R. (2020). As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts. . *JAMA*, S. 324(14):1381–1383.
- Rühle, K. (2006). Kardiale oder pulmonale Dyspnoe - Aussagemöglichkeiten der Ergospirometrie. *Pneumologie*, S. 60(12):777-783.
- Salem, A., Al Khathlan, N., Alharbi, A., Alghamdi, T., AlDuilej, S., Alghamdi, M., . . . Alsunni A, Y. T. (2021). The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int J Gen Med*, S. (14):3271-3328.
- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., . . . Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, S. (581):221-224.
- Sharma, S., Hashmi, M., & Burns, B. (2022). *Alveolar Gas Equation*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Singh, I., & Joseph, P. (2023). Short- and long-term noninvasive cardiopulmonary exercise assessment in previously hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J* , S. 61: 2201739.
- Siripanthong, B., Nazarian, S., Muser, D., Deo, R., Santangeli, P., Khanji, M., . . . CAA., C. (2020). Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* , S. (17):1463-1471.
- Sommer, N., & Schmeck, B. (2022). Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID. *Die Innere Medizin*, S. (63);819-829.
- Sonnweber, T., Tymoszuk, P., Sahanic, S., Boehm, A., Pizzini, A., & Luger, A. (2022). Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery a longitudinal observational prospective multicenter trial. . *Elife*, S. 11:e72500.
- Statistisches Bundesamt. (2021). *Pressemitteilung Nr. 563 vom 9. Dezember 2021*. Abgerufen am 18. August 2022 von https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21_563_12.html.
- Venkatesan, P. (2021). NICE guideline on long COVID'. . *The Lancet Respiratory Medicine*., S. 9(2):129.
- Walker, A., Pottinger, G., & Scott, A. (2020). Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. 10-Minute Consultation. . *BMJ*, S. (370):m2808.
- Wassermann, K., Hansen, J., Sue, D., Stringer, W., Sietsma, K., & Sun, X. (2012). *Principles of exercise testing and interpretation, 5. Auflage, Normal Values*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.

- Westhoff, M., Lehnigk, B., Rühle, K., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., & Siepmann, M. (2013). *Positionspapier der AG Spiroergometrie zu ventilatorischen und Laktatschwellen*.
- Wichmann, D. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*, S. (173):1030-1038.
- Wonsich, M., Hofmann, P., Fruhwald, F., Hödl, R., Schwabegger, G., Pokan, R., . . . Klein, W. (2002). Effect of β 1-selective adrenergic blockade on maximal blood lactate steady state in healthymen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, S. (87):66-71.
- Wu, X., Liu, X., Zhou, Y., Yu, H., Li, R., & Zhan, Q. (2021). 3-month and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation a prospective study. . *Lancet Respir Med.*, S. 9((7)):747–754.
- Yong, S. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. , S. 1-18.
- Zhao, Y.-M., Shang, Y.-M., Song, W.-B., Li, Q.-Q., Xie, H., Xu, Q.-F., . . . Zhou, X. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, S. (25):100463.
- Ziegler, C., Allon, S., Nyquist, S., Mbanjo, I., Miao, V., & Tzouanas, C. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, S. (181):1016-1035.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. . *Front Med*, S. (14):185-192.
- Zubair, A., McAlpine, L., & Gardin, T. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*, S. 77(8):1018–1027.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sonderauswertung der Sterbefallzahlen und Bevölkerungsstatistik (Destatis), COVID-19-Todesfälle nach Sterbedatum (RKI); Datenstand: November 2021 (Statistisches Bundesamt, 2021, S. o. S.)	9
Abbildung 2: Begriffsdefinition COVID-19 und Folgeerscheinungen. Zeitliche Einordnung der COVID-19-Nomenklatur basierend auf Koczulla et al. (2021) und Nice (2020) (Hennings, Oqueka, Harbaum, & Klose, 2022, S. 464)	11
Abbildung 3: COVID-19-Symptome, die „long hauler“ über die eigentliche Krankheitsphase hinaus beklagen (Lenzen-Schulte, 2020, S. A-2417).....	13
Abbildung 4: Leistungseinschränkung/Dyspnoe (Sommer & Schmeck, 2022)	16
Abbildung 5: Studiendesign (eigene Darstellung)	23
Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der Gewinnung der Messwerte (eigene Darstellung)	25
Abbildung 7: Maske für die Spiroergometrie “V2 – Hans Rudolph” (eigene Darstellung)	28
Abbildung 8: Messgerät für die Spiroergometrie (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, 2023)	29
Abbildung 9: Ergometer custo ec5000 (eigene Darstellung).....	30
Abbildung 10: 12-Kanal-EKG („Custo-Cardio 400“) (eigene Darstellung)	31
Abbildung 11: „Epoc-Röhrchen“ (epoc care-fill) (eigene Darstellung)	34
Abbildung 12: epoc blood analysis – epoc BGEM (eigene Darstellung)	34
Abbildung 13: Gerätetyp BGA: „EPOC - Reader“ (Siemens) (eigene Darstellung).....	35
Abbildung 14: Anzahl von Studienteilnehmenden/Gruppe.....	41
Abbildung 15: Geschlechteraufteilung der Studienteilnehmenden	41
Abbildung 16: Lebensalter der Studienteilnehmenden mit Median.....	42
Abbildung 17: Beta-Blocker Einnahme der Studienteilnehmenden in %	43
Abbildung 18: VO2 max/Soll (%)	47
Abbildung 19: VO2 max. im zeitlichen Verlauf	48
Abbildung 20: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO2 max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %).....	50
Abbildung 21: VO2 max. – AT im zeitlichen Verlauf von 3 bis 18 Monaten.....	51
Abbildung 22: Respiratorischer Austauschkoefizient/max. Last	53
Abbildung 23: Laktatwert (LAC) – Ruhe	54
Abbildung 24: Laktatwert (LAC) – max. Last.....	56
Abbildung 25: Standardabweichung AaDO2 Ruhe	58
Abbildung 26: AaDO2 max.Last.....	60

Abbildung 27: Liniendiagramm von AaDO ₂ nach 12 Monaten im Vergleich zwischen Ruhe und maximaler Belastung.....	61
Abbildung 28: Atemminutenvolumen (VE) max./ Soll (%).....	63
Abbildung 29: Sauerstoffpuls (O ₂) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3,6,12 und 18 Monaten.....	65
Abbildung 30: Liniendiagramm von PaO ₂ nach 12 Monaten im Vergleich zwischen Ruhe und maximaler Belastung.....	73
Abbildung 31: Vergleich des PaO ₂ -Wertes nach 12 Monaten zwischen Ruhe und bei maximaler Belastung.....	76

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begriffsdefinitionen (eigene Darstellung).....	12
Tabelle 2: Zuteilung der Studienteilnehmenden zu den 4 Subgruppen.....	24
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
Tabelle 4: 9-Felder-Grafik nach Wassermann (Rühle, 2006).....	27
Tabelle 5: Norm und Richtwerte der Testparameter (eigene Darstellung).....	39
Tabelle 6: BMI der Studienteilnehmenden.....	42
Tabelle 7: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max.) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten.....	45
Tabelle 8: Case Processing Summary der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max.) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	46
Tabelle 9: Maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach zwölf und 18 Monaten.....	48
Tabelle 10: Case Processing Summary der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max) - anaerobe Schwelle (AT) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	50
Tabelle 11: RER im Verhältnis zur maximalen Last nach 12 und 18 Monaten.....	51
Tabelle 12: Case Processing Summary der RER im Verhältnis zur maximalen Last nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	52
Tabelle 13: Case Processing Summary des LAC (Ruhe) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	53
Tabelle 14: Laktatwerte bei maximaler Belastung nach 12 und 18 Monaten.....	54
Tabelle 15: Case Processing Summary des LAC (max.) nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	55
Tabelle 16: (AaDO ₂) Ruhe nach 12 Monaten und nach 18 Monaten.....	56
Tabelle 17: Case Processing Summary der (AaDO ₂) Ruhe nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.....	57
Tabelle 18: (AaDO ₂) max. Last nach 12 Monaten und nach 18 Monaten.....	58
Tabelle 19: Case Processing Summary der (AaDO ₂) max. Last nach 12 Monaten und nach 18 Monaten.....	60

Tabelle 20: Atemminutenvolumen (VE) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten.....	62
Tabelle 21: Case Processing Summary des Atemminutenvolumen (VE) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 12 und 18 Monaten	63
Tabelle 22: Sauerstoffpuls (O2 Puls) in Relation zum Sollwert (Soll %) nach zwölf und 18 Monaten.....	64
Tabelle 23: Case Processing Summary des Sauerstoffpuls (O2) im Verhältnis zum Sollwert (Soll %) nach 3,6,12 und 18 Monaten	65
Tabelle 24: Descriptive statistics over time	72
Tabelle 25: A/B - Hypothesis Test Summary of VO2 max.	73
Tabelle 26: Case Processing Summary of PaO2.....	74
Tabelle 27: C- Hypothesis Test Summary	77