

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Untersuchung von Kurzatmigkeit bei nicht-hospitalisierten Post-COVID-Patienten

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

vorgelegt von
Lea Brigitte Brucker
aus Rottweil

promoviert am 06. November 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F.T. Baumann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. F. Frank

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 erhalten.

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 Spirometrien in dieser Arbeit sind von mir und meinem Kommilitone Leonard Müller nach entsprechender Anleitung durch unsere Betreuerin Dr. Nora Zoth selbstständig durchgeführt worden.

Die weiterführenden Lungenfunktionsuntersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung wurden im Herzzentrum der Uniklinik Köln von erfahrenen Medizinisch-Technischen Assistent*innen durchgeführt und von mir und Leonard Müller ausgewertet.

Die Spiroergometrien und die Blutgasanalysen wurden nach entsprechender Anleitung durch Dr. Nora Zoth von mir und Leonard Müller selbstständig durchgeführt.

Die Eingabe der Daten in SPSS und Excel erfolgte selbstständig von mir und Leonard Müller. Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS und wurde von mir selbstständig durchgeführt.

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 11.02.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Nora Zoth, die mir stets als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand. Weiterhin gilt mein Dank Freerk Baumann für die freundliche und unkomplizierte Betreuung.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass Sie mich während des Studiums immer bedingungslos unterstützt haben und immer für mich da sind. Auch ohne meine Freunde und meinen Freund, die ich während meiner bisherigen Zeit in Köln kennenlernen durfte, hätte ich es nie so weit geschafft und nie so eine schöne Studienzeit gehabt- Danke, dass es euch gibt.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	10
2.1. Long-COVID und Post-COVID	12
2.2. Lungenfunktionsuntersuchungen bei Post-COVID	14
2.3. Behandlungsoptionen von Dyspnoe bei Post-COVID	15
2.4. Zielsetzung dieser Arbeit	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1. Studiendesign und Vorarbeit	17
3.2. Pilotphase	17
3.2.1. Spirometrie	18
3.2.2. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität	20
3.2.3. Dyspnoe- Fragebogen	21
3.3. Hauptstudie	22
3.3.1. Patientenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3.2. Bodyplethysmographie	24
3.3.3. Diffusionskapazität	25
3.3.4. Spiroergometrie	26
4. ERGEBNISSE	27
4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	27
4.1.1. Geschlechterverteilung, Alter und Body-Mass-Index	27
4.1.2. Rauchverhalten	28
4.1.3. Vorerkrankungen, Medikamente	29
4.1.4. Vergleich der anthropometrischen Daten von Kontrollgruppe und Kurzatmigen Patienten	31
4.1.5. Anzahl durchgeführter Untersuchungen	32
4.2. Auswertung des Fragebogens und zeitliche Aufteilung	33
4.2.1. Dyspnoe- Fragebogen	33

4.2.2.	Zeitliche Aufteilung	34
4.3.	Auswertung der Lungenfunktionsuntersuchungen	35
4.3.1.	Primäre und sekundäre Endpunkte	35
4.3.2.	Primärer Endpunkt Spirometrie- Ergebnisse: Obstruktion und Restriktion	36
4.3.3.	Primärer Endpunkt: Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie	37
4.3.4.	Sekundärer Endpunkt: Bodyplethysmographien	37
4.3.5.	Sekundärer Endpunkt: Diffusionskapazität	39
4.3.6.	Erkenntnisse aus den weiterführenden Untersuchungen	41
5.	DISKUSSION	42
5.1.	Analyse der Ergebnisse	42
5.1.1.	Einschätzung der Dyspnoe anhand des Fragebogens	42
5.1.2.	Relevanz der zeitlichen Aufteilung	44
5.1.3.	Bewertung der auffälligen Spirometrien	45
5.1.4.	Bewertung der Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie	47
5.1.5.	Prädiktoren und mögliche Ursachen für die persistierende Kurzatmigkeit bei unseren Patienten	48
5.1.6.	Bewertung der weiterführenden Untersuchungen (Bodyplethysmographie, Diffusionskapazitätsmessung)	49
5.2.	Stärken der Studie	51
5.3.	Allgemeine Limitationen der Studie	52
5.4.	Fazit und Ausblick	52
6.	LITERATURVERZEICHNIS	55
7.	ANHANG	61
7.1.	Abbildungsverzeichnis	61
7.2.	Tabellenverzeichnis	61

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus-Disease-2019
CPET	Cardio Pulmonary Exercise Testing
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide
EVC	Expiratorische Vitalkapazität
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second
FEV1/FVC	Verhältnis von Einsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität
FEV3/FVC-Ratio	Verhältnis der Dreisekundenkapazität zur forcierten Vitalkapazität
FRCpleth	funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
LLN	Lower Limit of Normal
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
mMRC	Modified British Medical Research Council
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase chain reaction
PY	Pack Years
RER	Respiratory Exchange Ratio
RV	Residualvolumen
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2
sRaw	spezifischer Atemwegswiderstand
sReff	spezifischer effektiver Atemwegswiderstand
STIKO	Ständige Impfkommission
TLC	Totale Lungenkapazität
VO2 peak/max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Einleitung

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion treten häufig länger anhaltende Beschwerden auf, die als Post-COVID-Syndrom bezeichnet werden, wenn sie länger als 12 Wochen bestehen und nicht durch andere Diagnosen erklärbar sind. Das häufigste respiratorische Symptom ist dabei Dyspnoe. Zur Untersuchung der Lungenfunktion bei Post-COVID-Patienten mit Dyspnoe werden Spirometrien, Diffusionskapazitätsmessungen und Bodyplethysmographien eingesetzt. In der Literatur finden sich dabei vor allem restriktive Veränderungen in der Spirometrie sowie eine reduzierte Diffusionskapazität. Studien fokussieren sich oft auf initial hospitalisierte Patienten, während Untersuchungen zu Patienten mit milden Akutverlauf seltener sind. Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der Lungenfunktion bei kurzatmigen Post-COVID-Patienten mit mildem Verlauf der Akutinfektion, insbesondere durch Spirometrien, ergänzt um weiterführende Diagnostik.

Methodik

Die Studie entspricht einer klinischen Beobachtungsstudie und gliedert sich in eine Pilotphase zur Optimierung des Studiendesigns und eine Hauptstudie. In der Pilotphase wurden Patienten mit und ohne Kurzatmigkeit untersucht, Fragebögen zur körperlichen Aktivität und Dyspnoe ausgefüllt sowie spirometrische Untersuchungen durchgeführt. Auffällige Befunde wurden nach einem Algorithmus von Pellegrino et al. klassifiziert. Zudem wurde ein Diagnostikbaum entwickelt, welcher in der Hauptstudie Anwendung fand. Dieser beinhaltet nach dem Ausfüllen der Fragebögen und der Spirometrie das Angebot zur weiterführenden Untersuchung, bestehend aus Bodyplethysmographie, Diffusionskapazitätsmessung sowie Spiroergometrie.

Ergebnisse

Insgesamt wurden n=201 Patienten untersucht, davon n=139 mit Kurzatmigkeit und n=62 als Kontrollgruppe. Bei n=145 Patienten ergab die Spirometrie Normalbefunde, während n=56 Auffälligkeiten zeigten: n=43 obstruktive Veränderungen, n=6 mögliche Restriktionen, n=1 gemischte Störung und n=6 isolierte Reduktionen der FEV3/FVC. N=16 Patienten der Kurzatmigen-Gruppe bekamen eine weiterführende Untersuchung, die n=5 weitere Obstruktionen, n=1 gemischte Störung und n=1 Restriktion in der Bodyplethysmographie zeigten. Die Diffusionskapazitätsmessungen ergaben bei 50% (n=8 Patienten) mild bis moderat verringerte Werte. Eine signifikante Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie wurde festgestellt ($p = 0,033$).

Schlussfolgerung

Diese Arbeit zeigt, wie Kurzatmigkeits-Beschwerden bei Post-COVID-Patienten mithilfe von Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung objektiviert werden können. Die Untersuchung von Patienten mit mildem Akutverlauf, die in der Literatur unterrepräsentiert sind, liefert Ergebnisse, die insbesondere hinsichtlich der häufigsten pathologischen Veränderung (Obstruktion) von der bestehenden Literatur abweichen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie im Sinne einer Obstruktion oder Restriktion wurde gefunden, doch ist der kausale Zusammenhang noch unklar und bedarf weiterer Studien mit größeren Kontrollgruppen. Zusätzlich konnten durch die Bodyplethysmographie weitere obstruktive und restriktive Veränderungen festgestellt werden, sowie bei der Diffusionskapazitätsmessung in 50% der untersuchten Fälle pathologisch verringerte Werte, was insbesondere bei subjektiver Kurzatmigkeit und unauffälliger Spirometrie die Relevanz einer weiterführenden Untersuchung verdeutlicht.

Summary

Introduction

After a SARS-CoV-2 infection, prolonged symptoms often occur, which are referred to as post-COVID syndrome if they persist for more than 12 weeks and cannot be explained by other diagnoses. The most common respiratory symptom is dyspnoea. Spirometry, diffusion capacity measurements and body plethysmography are used to examine lung function in post-COVID patients with dyspnoea. In the literature, the main findings are restrictive changes in spirometry and reduced diffusion capacity. However, existing studies often focus on initially hospitalised patients, while studies on patients with a mild acute infection are underrepresented. The aim of this study is to analyse lung function in post-COVID patients with dyspnoea and a mild acute infection, in particular by means of spirometry, supplemented by further diagnostics.

Methods

The study is a clinical observation study, divided into a pilot phase to optimise the study design and a main study. In the pilot phase, patients with and without shortness of breath were examined, questionnaires on physical activity and dyspnoea were completed and spirometries were performed. Abnormal findings were classified according to an algorithm developed by Pellegrino et al. In addition, a diagnostic tree was developed which was used in the main study.

After completing the questionnaires and the spirometry, this included the offer of further testing, consisting of body plethysmography, diffusion capacity measurement and spiroergometry.

Results

A total of n=201 patients were examined, n=139 with shortness of breath and n=62 as a control group. Spirometry revealed no pathological findings in n=145 patients, while n=56 showed abnormalities: n=43 obstructive changes, n=6 possible restrictions, n=1 mixed disorder and n=6 isolated reductions in FEV3/FVC.

N=16 patients from the group with dyspnoea received a further examination, which showed n=5 further obstructions, n=1 mixed disorder and n=1 restriction in the body plethysmography. Diffusion capacity measurements showed mild to moderately reduced values in 50% (n=8 patients). A significant correlation between shortness of breath and abnormal spirometry was found ($p = 0.033$).

Conclusion

This study shows how dyspnoea symptoms in post-COVID patients can be objectified using spirometry, body plethysmography and diffusion capacity measurement. The study of patients with a mild acute infection, who are underrepresented in the literature, provides results that deviate from the existing literature, particularly in regard to the most common pathological change (obstruction) in our study population. A significant correlation between dyspnoea and abnormal spirometry in the sense of obstructive or restrictive changes was found, but the causal relationship is still unclear and requires further studies with larger control groups. In addition, further obstructive and restrictive changes were detected by body plethysmography, as well as pathologically reduced values in the diffusion capacity measurement in 50% of the examined cases, which illustrates the relevance of further examination, especially in the case of subjective shortness of breath and normal spirometry results.

2. Einleitung

Im Dezember 2019 hörte man erstmals von Infektionen mit einem neuartigen Coronavirus aus der chinesischen Stadt Wuhan, welches den Namen SARS-CoV-2, Kurzform für Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus-2, erhielt.¹ Innerhalb kürzester Zeit entwickelte sich durch die hohe Ansteckungsrate und Virulenz des Erregers eine Pandemie weltweiten Ausmaßes.¹

SARS-CoV-2 ist ein behülltes RNA-Virus, welches zur Gruppe der Beta-Coronaviren gehört. Ebenfalls Teil dieser Gruppe sind die Vorgänger SARS-CoV-1 und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus). Alle drei Typen sind hochpathologische Viren zoonotischen Ursprungs, deren wahrscheinlichstes natürliches Reservoir Fledermäuse sind.² Sowohl SARS-CoV-1 als auch SARS-CoV-2 binden an das Angiotensin Converting Enzyme 2 (kurz ACE-2), um in die Wirtszelle zu gelangen. Eine hohe Expression von ACE-2 findet man in Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere, Hoden und kardiovaskulärem System.²

Die Virusübertragung erfolgt meist über Tröpfcheninfektion und Aerosole, insbesondere bei engem Kontakt ist die Infektionswahrscheinlichkeit erhöht.³

Die Erkrankung mit SARS-CoV-2 wird als Coronavirus-Disease-2019, kurz COVID-19 bezeichnet.¹ Diese führte in den Jahren 2020 und 2021 weltweit zu Überlastungen von Krankenhäusern und Gesundheitsämtern, Quarantäneverordnungen und sozialen Einschränkungen in nie dagewesenem Ausmaß.

Eine chinesische Fallstudie mit über 70.000 Patienten beschreibt den Verlauf bei 81% als mild, 14% schwer und 5% kritisch.⁴ Laut einer vergleichenden Studie erkrankten Männer häufig schwerer und haben eine höhere Mortalität als Frauen. Erklärungsansätze hierfür sind geschlechterspezifische unterschiedliche Immunantworten auf das Virus.⁵

Die Symptome sind sehr variabel. Während junge Menschen meist asymptomatische oder milde Verläufe aufweisen, haben vor allem über 60-jährige Männer mit Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf mit Pneumonien und Hospitalisierung.⁶

Zu den in Deutschland während der Akutphase am häufigsten erfassten Symptome zählen Husten, Schnupfen, Fieber, Geruchs- und Geschmacksverlust. Bis Ende 2021 verstarben 1,8% aller Personen in Deutschland mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion im Zusammenhang mit der Erkrankung.³

Seit Ende 2020 wird in Deutschland gegen COVID-19 geimpft.³ Derzeit sind in der Europäischen Union fünf Impfstoffe zugelassen.⁷ Weltweit gibt es neun gut untersuchte

Impfstoffe, die alle eine Effektivität von über 50% gegen eine symptomatische COVID-19 Infektion haben.⁸ Die in Deutschland von der STIKO (Ständige Impfkommision) empfohlenen Impfstoffe zeigen nach der Grundimmunisierung eine hohe Wirksamkeit (80-90%) gegen symptomatische Infektionen. Aufgrund neuer Virusvarianten sank die Wirksamkeit gegen symptomatische Verläufe zunächst, konnte jedoch durch eine dritte Auffrischimpfung verbessert werden. Zudem schützt die Impfung gegen eine schwere Erkrankung (75-100%). Die Effektivität der Impfung, einen schweren Verlauf zu verhindern, blieb auch beim Auftreten neuer Varianten weitestgehend erhalten.⁷

Für besonders gefährdete Personengruppen empfiehlt die STIKO eine jährliche Auffrischimpfung mit einem an die aktuell zirkulierende Variante angepassten Impfstoff.⁹

Die aktuell (Stand Januar 2024) zirkulierende Omikron-Variante führt im Vergleich zur davor vorherrschenden Delta-Variante zu weniger schwer verlaufenden Erkrankungen.¹⁰

Ausbrüche von COVID-19-Erkrankungen sind jedoch weiterhin relevant. So war die Saison 2023/24 vor allem zu Beginn durch eine hohe Anzahl an COVID-19 Fällen geprägt, am häufigsten im klinischen Setting.¹¹

Insgesamt gab es laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit seit Beginn der Pandemie rund 776 Millionen bestätigte COVID-19 Fälle und davon in etwa 7 Millionen Todesfälle.¹²

Die weltweite Impfquote liegt bei 67% der Gesamtpopulation, die eine vollständige Grundimmunisierung erhalten haben. Des weiteren haben 32% der Weltbevölkerung mindestens eine Auffrischimpfung erhalten (Stand 31.12.2023).¹²

Aufgrund stark rückläufiger Infektions- und Todeszahlen wurde die COVID-19- Pandemie am 05. Mai 2023 von der WHO als globale Gesundheitsnotlage offiziell für beendet erklärt.¹³

SARS-CoV-2 ist seitdem von der pandemischen in die endemische Phase übergegangen.⁹

2.1. Long-COVID und Post-COVID

Nach akuter SARS-CoV-2-Infektion kommt es häufig zu anhaltenden Beschwerden. Subakute oder anhaltende Symptome über eine Zeitspanne von 4-12 Wochen nach akuter Infektion werden als Long-COVID bezeichnet.^{14, 15} Wenn Beschwerden über 12 Wochen nach akuter Infektion auftreten oder darüber hinaus anhalten und nicht durch alternative Diagnosen erklärbar sind, werden diese als Post-COVID-Syndrom bezeichnet.¹⁵

Post-akute Langzeitfolgen können multiple Organsysteme betreffen.¹⁵ Eine große chinesische Kohortenstudie von Huang et al., bei der 1733 Patienten eingeschlossen wurden, untersuchte Langzeitfolgen von hospitalisierten COVID-Patienten sechs Monate nach Krankenhausentlassung. Als häufigste Symptome werden hier Fatigue und Muskelschwäche (63%) sowie Schlafstörungen (26%) beschrieben. Ebenfalls häufig treten Angst und Depression (23%) auf.¹⁶ Eine italienische Studie, die 143 hospitalisierte Patienten 60 Tage nach Symptombeginn untersuchte, identifiziert Fatigue (53%), Dyspnoe (43%), Gelenkschmerzen (27%) und Brustschmerzen (22%) als häufigste Symptome.¹⁷ In Michigan, USA, wurde ebenfalls eine Beobachtungsstudie hospitalisierter Patienten 60 Tage nach Krankenhausentlassung durchgeführt. Von 488 Patienten berichten 32,6% über anhaltende Symptome. Am häufigsten tritt Dyspnoe beim Treppensteigen auf (22,9%), gefolgt von Husten (15,4%) und anhaltendem Geruchs- und/oder Geschmacksverlust (13,1%).¹⁸

Bei mildem Verlauf der akuten SARS-CoV-2 Infektion können ebenso Langzeitfolgen auftreten. Da ein Großteil der Bevölkerung einen milden Infektionsverlauf aufweist, sind mögliche Langzeitfolgen von großem gesellschaftlichem und wirtschaftlichem Interesse. Das Post-COVID-Syndrom ist assoziiert mit verringerter Lebensqualität,¹⁹ zudem hat es Auswirkungen auf den sozioökonomischen Status. Ghosn et al. beschreibt beispielsweise, dass 29% von 431 untersuchten berufstätigen Post-COVID-Patienten aufgrund von Post-COVID Symptomen erst nach einem halben Jahr wieder an ihren Arbeitsplatz zurückkehren.²⁰

Eine Studie der Uniklinik Köln untersuchte 442 und 353 nicht-hospitalisierte Patienten vier und sieben Monate nach Beginn der Akutsymptomatik. 97% der zu Beginn eingeschlossenen Patienten zeigten einen milden Akutverlauf. Die häufigsten Symptome vier Monate nach Infektion sind hier Anosmie (12,4%), Ageusie (11,1%), Fatigue (9,7%) und Kurzatmigkeit (8,6%). Sieben Monate nach Infektion sind diese Symptome noch immer nahezu gleich häufig vorhanden.²¹ Eine Studie von Goërtz et al., bei der überwiegend nicht-hospitalisierte Patienten untersucht wurden (2001 nicht-hospitalisiert, 112 hospitalisiert), zeigt eine hohe Zahl anhaltender respiratorischer Symptome drei Monate nach Infektion: 71% berichten von Kurzatmigkeit, 29% haben Husten und 24% Schmerzen im Bereich der Lunge. Insgesamt

häufigstes Symptom ist Fatigue mit 87%.²² Ein systematisches Review zu post-akuten und Long-COVID-Symptomen bei Patienten mit mildem Verlauf konstatiert ebenfalls Fatigue als häufigstes beschriebenes Symptom.²³ Eine weitere große Studie von Peghin et al. mit 599 eingeschlossenen Patienten, von denen 75% einen milden und 17% einen moderaten Akutverlauf aufweisen, zeigt das Vorhandensein eines Post-COVID-Syndroms bei 40,2% sechs Monate nach Infektion. Häufigstes Symptom ist auch hier Fatigue, gefolgt von Anosmie und Ageusie, neurologischen und rheumatologischen Symptomen sowie Dyspnoe.²⁴

Im Mai 2022 veröffentlichten Alkodaymi et al. das laut eigenen Worten bisher größte und umfassendste Review über anhaltende Symptome nach akuter COVID-19 Erkrankung. Insgesamt wurden 63 Studien untersucht, mit einer Gesamtzahl von 257.348 Post-COVID-Patienten aus verschiedenen Kontinenten (Nordamerika, Europa, Nordafrika, Asien). Die Metaanalyse zeigt eine erhebliche Heterogenität in der Prävalenz der Symptome. Laut der Metaanalyse sind die am häufigsten berichteten Symptome 3-6 Monate nach Infektion Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten. Nach 6-9 Monaten kommen am häufigsten Leistungsintoleranz, Fatigue, Schlafstörungen und Dyspnoe vor. In der Periode 9-12 Monate haben Fatigue und Dyspnoe die höchste Prävalenz, welche auch nach über 12 Monaten noch am häufigsten auftreten.²⁵

Dyspnoe ist das am häufigsten berichtete respiratorische Symptom. Die Persistenz von Dyspnoe scheint dabei nicht eng mit dem anfänglichen Schweregrad von COVID-19 zusammenzuhängen.²⁶ Die Mechanismen der Dyspnoe sind multifaktoriell, wobei parenchymatöse Folgeerscheinungen, dysfunktionale Atmung, kardiovaskuläre Dysfunktion und muskuläre Dekonditionierung eine Rolle spielen.²⁶

Wu et al. zeigen in einer Studie mit 83 hospitalisierten Patienten, dass sich Dyspnoe-Scores und Leistungsfähigkeit über ein Jahr verbessern. Die Dyspnoe-Symptomatik sowie die körperliche Leistungsfähigkeit wurden jeweils nach 3, 6, 9 und 12 Monaten evaluiert, wobei sich eine fortschreitende und signifikante Verbesserung der Symptome zeigte.²⁷ Dahingegen zeigt sich eine signifikante Verringerung der Diffusionskapazität über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten.²⁷ Im Gegensatz dazu zeigen Huang et al. in einer großen Studie mit 1276 eingeschlossenen Patienten eine leichte Verschlechterung der Dyspnoe und keine Verbesserung der Diffusionskapazität zwischen 6 und 12 Monaten nach COVID-Infektion, während sich die Gesamtlungenkapazität und Anomalien in der Bildgebung allmählich regenerieren.²⁸ Die Heterogenität der Studienergebnisse sind repräsentierend für die unzureichende Studienlage und des lückenhaften Verständnisses der Post-COVID-Symptomatik.

Es gibt mehrere potenzielle pathophysiologische Mechanismen, die zum Post-COVID-Syndrom beitragen, die genauen Ursachen sind bislang jedoch nicht bekannt.^{14, 15} Zum einen kann die Persistenz von Virusbestandteilen über mehrere Monate eine Rolle spielen.²⁹

Weitere Pathomechanismen sind andauernde Endothelschäden und Thromboinflammation, eine dysregulierte Immunantwort und ein dysreguliertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.³⁰

Metaanalysen diverser Studien zeigen, dass Frauen häufiger als Männer von Post-COVID-Symptomen betroffen sind.^{31, 32}

Weitere Risikofaktoren assoziiert mit der Entstehung eines Post-COVID-Symptomkomplexes sind höheres Alter, Adipositas, Rauchen und Komorbiditäten wie respiratorische Vorerkrankungen, Diabetes oder Immunsuppression.³²

Impfungen gegen COVID-19 scheinen dagegen ein protektiver Faktor zu sein und das Risiko für die Entwicklung von Post-COVID-Symptomen zu senken.³²

2.2. Lungenfunktionsuntersuchungen bei Post-COVID

Vieles deutet darauf hin, dass die Lunge das am meisten betroffene Organ bei der Erkrankung mit COVID-19 ist. Zur Objektivierung der Lungenfunktionseinschränkung können verschiedene Untersuchungen durchgeführt werden. Am gängigsten sind die Spirometrie, die Diffusionskapazitätsmessung und die Erfassung von Lungenvolumina im Rahmen einer Ganzkörperplethysmographie.³³ Ein systematisches Review von Torres-Castro et al. konstatiert die Diffusionskapazität als auffälligsten Parameter in diversen Studien zur Lungenfunktion bei Post-COVID.³³ Zudem kommt das Review zu dem Ergebnis, dass restriktive Veränderungen in der Spirometrie mit 15% deutlich häufiger vorkommen als obstruktive Veränderungen mit 7%.³³

In einer prospektiven Kohortenstudie von Moreno-Pérez et al. wurden 277 Patienten ungefähr 2,5 Monate nach akuter COVID-Infektion untersucht. Es wurden Patienten mit initial schwerer Pneumonie (65,7%), milder Pneumonie (14,8%) und ohne Pneumonie (19,5%) untersucht. Ein Post-COVID-Syndrom tritt bei 50,9% der Patienten auf, die häufigsten Symptome sind hierbei Dyspnoe und Fatigue. Bei 269 Patienten wurde eine Spirometrie durchgeführt. Spirometrische Auffälligkeiten zeigen sich bei 9,3% der Patienten, wobei obstruktive Veränderungen überwiegen. Diese sind in 63,6% der Fälle mild.³⁴

Ein systematisches Review von Jennings et al. untersuchte unter anderem die Ergebnisse von Lungenfunktionsuntersuchungen bei Post-COVID-Patienten. Es wurden insgesamt 39 Studien eingeschlossen mit hospitalisierten, nicht-hospitalisierten und gemischten Kohorten. Die durchschnittliche Prävalenz einer abnormalen Diffusionskapazität bei Post-COVID wird mit 32% angegeben und ist damit die häufigste Auffälligkeit. Bei den spirometrischen Parametern

liegen eine abnormale FEV1 (Einsekundenkapazität) und eine abnormale FVC (funktionelle Vitalkapazität) in jeweils durchschnittlich 11% vor. Des Weiteren tritt in den untersuchten Studien eine abnormale FEV1/FVC-Ratio (Verhältnis von Einsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität) im Mittel bei 7% auf.³⁵

Abgesehen von der Studie von Moreno-Pérez et al. kommen die meisten Studien zu dem Ergebnis, dass bei der Untersuchung der Lungenfunktion bei Post-COVID restriktive gegenüber obstruktiven Veränderungen überwiegen.

Insgesamt gibt es mehr Studien zu Post-COVID mit Kohorten von hospitalisierten Patienten, während Kohorten mit ausschließlich mildem Verlauf der Akutinfektion unterrepräsentiert sind.^{33, 23} Zudem sind aktuell noch wenig Studien zur Lungenfunktion bei Post-COVID ein Jahr nach Infektion oder noch später vorhanden. Die weiter oben beschriebenen Studien von Wu et al. und Huang et al. sind die ersten großen Studien zur Lungenfunktion ein Jahr nach Infektion, wobei in beiden Studien hospitalisierte Patienten untersucht wurden.

Eine Forschungslücke besteht zum einen in der Untersuchung von Dyspnoe bei Post-COVID Patienten mit einem milden Verlauf der Akutinfektion, und des Weiteren in der Beobachtung des langfristigen Verlaufs der Kurzatmigkeits-Symptomatik in dem Zeitraum über ein Jahr hinaus.

2.3. Behandlungsoptionen von Dyspnoe bei Post-COVID

Zur Behandlung von Dyspnoe im Rahmen des Post-COVID-Symptomkomplexes gibt es mehrere potenzielle Therapieoptionen. In der Literatur werden tägliches leichtes aerobes Training und Atemübungen empfohlen.³⁶ Eine Studie von del Corral et al. untersucht den Effekt von regelmäßigem Atemmuskeltraining über ein 8-wöchiges Intervall bei langanhaltender Post-COVID Dyspnoe und Fatigue. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe durch das Atemmuskeltraining.³⁷

Eine weitere Studie von Jimeno-Almazán et al. kommt zu dem Ergebnis, dass ein multimodales, individuelles Training Post-COVID-assoziierte Fatigue und Dyspnoe signifikant verbessert.³⁸

Ein spezifischer Therapieansatz zur Dyspnoe bei Post-COVID konnte aktuell noch nicht herausgearbeitet werden, da dafür noch zu wenig zu dem Krankheitsbild bekannt ist.

2.4. Zielsetzung dieser Arbeit

Angesichts des Mangels an Studien zur Untersuchung von Dyspnoe bei Post-COVID-Patienten, die initial nicht hospitalisiert waren und einen milden Akutverlauf aufweisen, widmet sich diese Arbeit gezielt diesem Patientenkollektiv. Darüber hinaus werden auch Patienten eingeschlossen, deren akute COVID-19-Infektion länger als ein Jahr zurückliegt, da auch in diesem Bereich eine Forschungslücke besteht.

Im Rahmen der Studie sollen bei allen eingeschlossenen Patienten Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen mindestens eine Spirometrie, wobei bei einem Teil der Patienten zusätzlich die Diffusionskapazität gemessen und eine Bodyplethysmographie vorgenommen wird. Dabei wird sichergestellt, dass alle Post-COVID-Patienten – unabhängig davon, ob sie aktuell kurzatmig sind oder nicht – eine spirometrische Untersuchung erhalten.

Der Fokus der Arbeit liegt auf der Analyse und Interpretation der Lungenfunktionsuntersuchungen. Ziel ist es, mögliche Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Patienten mit und ohne Kurzatmigkeit herauszuarbeiten und deren statistische Signifikanz zu prüfen.

Der primäre Endpunkt besteht in der Auswertung der Spirometrie-Ergebnisse und dem Vergleich zwischen der Gruppe mit Kurzatmigkeit und der Kontrollgruppe ohne Kurzatmigkeit. Als sekundärer Endpunkt werden die Resultate der weiterführenden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität analysiert und in Beziehung zu den Spirometrie-Ergebnissen gesetzt.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Vorarbeit

Die Studie entspricht einer klinischen Beobachtungsstudie, die sich in eine Pilotphase und eine Hauptstudie unterteilen lässt. Die Pilotphase diente dabei der Entwicklung und Optimierung des Designs der Hauptstudie.

Die Grundlage für die Studie war die im März 2020 etablierte Sprechstunde für COVID-19-Genesene, die im Rahmen der Versorgungsstrukturen der Uniklinik Köln von der Abteilung Infektiologie geleitet wurde. Anfangs ging es hierbei um die Erfassung von möglichen über die Akutphase hinaus anhaltenden Symptomen und die Untersuchung von Antikörpertitern im Blut im Hinblick auf die Möglichkeit einer Plasmaspende für akut Erkrankte. Der körperliche Zustand und die Höhe der Antikörpertiter der Patienten sollte bei regelmäßigen Vorstellungen im Verlauf beobachtet werden.

Eine Arbeitsgruppe der Infektiologie veröffentlichte dazu im Mai 2021 eine prospektive Kohortenstudie zum Post-COVID-Syndrom bei nicht-hospitalisierten Patienten. Zu den häufigsten beobachteten Symptomen vier und sieben Monate nach Infektion zählen Kurzatmigkeit, Anosmie, Ageusie und Fatigue.²¹ Aus der Idee, die Kurzatmigkeit besser zu verstehen und möglicherweise mit Hilfe von Lungenfunktionsuntersuchungen zu objektivieren, entstand die Pilotstudie zu Post-COVID-Kurzatmigkeit, die im Folgenden näher beschrieben wird.

3.2. Pilotphase

Im Pilotprojekt wurden Post-COVID-Patienten aus der sogenannten Genesenen-Sprechstunde der Abteilung Infektiologie der Uniklinik Köln rekrutiert. Alle Patienten aus der Sprechstunde, die sich dafür bereit erklärten, wurden zur spirometrischen Untersuchung geschickt. In der Sprechstunde füllten die Patienten bereits einen kurzen Fragebogen aus. Darauf gaben sie an, ob sie aktuell kurzatmig sind, ihre Größe, ihr Gewicht, ob sie grundsätzlich und in den letzten vier Wochen sportlich aktiv waren, sowie die Rauchhistorie. Während der Pilotphase wurde ein Dyspnoe-Fragebogen zur besseren klinischen Einschätzung der Kurzatmigkeit sowie ein diagnostischer Pfad zum weiteren Vorgehen bei Patienten mit unerklärter Dyspnoe-Symptomatik entwickelt. Dies führte dazu, dass die laufende Studie durch weitere Untersuchungen erweitert wurde und somit von der Pilotphase in die Hauptstudie überging.

3.2.1. Spirometrie

Die folgende spirometrische Untersuchung bestand aus zwei Atemmanövern. Für die Spirometrie wurde das Gerät MetaLyzer 3B der Firma Cortex verwendet. Zunächst wurden die Patienten nach einigen Atemzügen in Ruhe aufgefordert, langsam maximal auszuatmen. Nach Erreichen eines deutlichen Plateaus im Spirogramm sollte eine zügige maximale Inspiration erfolgen. Dabei wurden die Parameter Inspiratorische Vitalkapazität (IVC) und Expiratorische Vitalkapazität (EVC) ermittelt. Dann wurde ein zweites, forciertes Atemmanöver durchgeführt, bei dem nach maximaler Inspiration so schnell und kräftig wie möglich ausgeatmet werden sollte. Nach dieser forcierten und maximalen Expiration war es wichtig, so lange wie möglich auszuatmen, um wie im ersten Manöver ein Plateau im Volumenverlauf zu erreichen.³⁹

Während des zweiten Manövers wurden die für uns relevanten Parameter forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität (FEV1) und der Tiffeneau-Index, welcher aus dem Verhältnis von Einsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität besteht, erhoben. Wichtiges Reproduzierbarkeitskriterium bei den Atemmanövern ist eine Durchführung von mindestens drei akzeptierten Versuchen, deren Werte keine hohe Differenz aufweisen.³⁹

Bei den durch die Spirometrie erhobenen Werten handelt es sich um dynamische Lungenfunktionsparameter, welche mit Normwerten von gesunden Individuen gleichen Geschlechts, Alters, Gewicht und Größe verglichen werden. Für die Interpretation von Normalwerten und die Definition pathologischer Ergebnisse eignet sich die Verwendung von Perzentilen. Diese berücksichtigen die Streubreite der Normalwerte. Als Lower Limit of Normal, kurz LLN, wird das 5. Perzentil definiert.³⁹ Das bedeutet, dass lediglich 5% der gesunden Bevölkerung einen Messwert unterhalb des LLN aufweisen. Werte unterhalb des LLN sind deshalb als pathologisch zu werten. Der LLN lässt sich auch in den sogenannten Z-Score umrechnen, welcher angibt, um wie viele Standardabweichungen ein Messwert vom Sollmittelwert abweicht. Der LLN definiert als 5. Perzentile entspricht einem Z-Score von -1,645.³⁹ Abbildung 1 veranschaulicht Perzentilen und Z-Score am Beispiel der Einsekundenkapazität (FEV1).

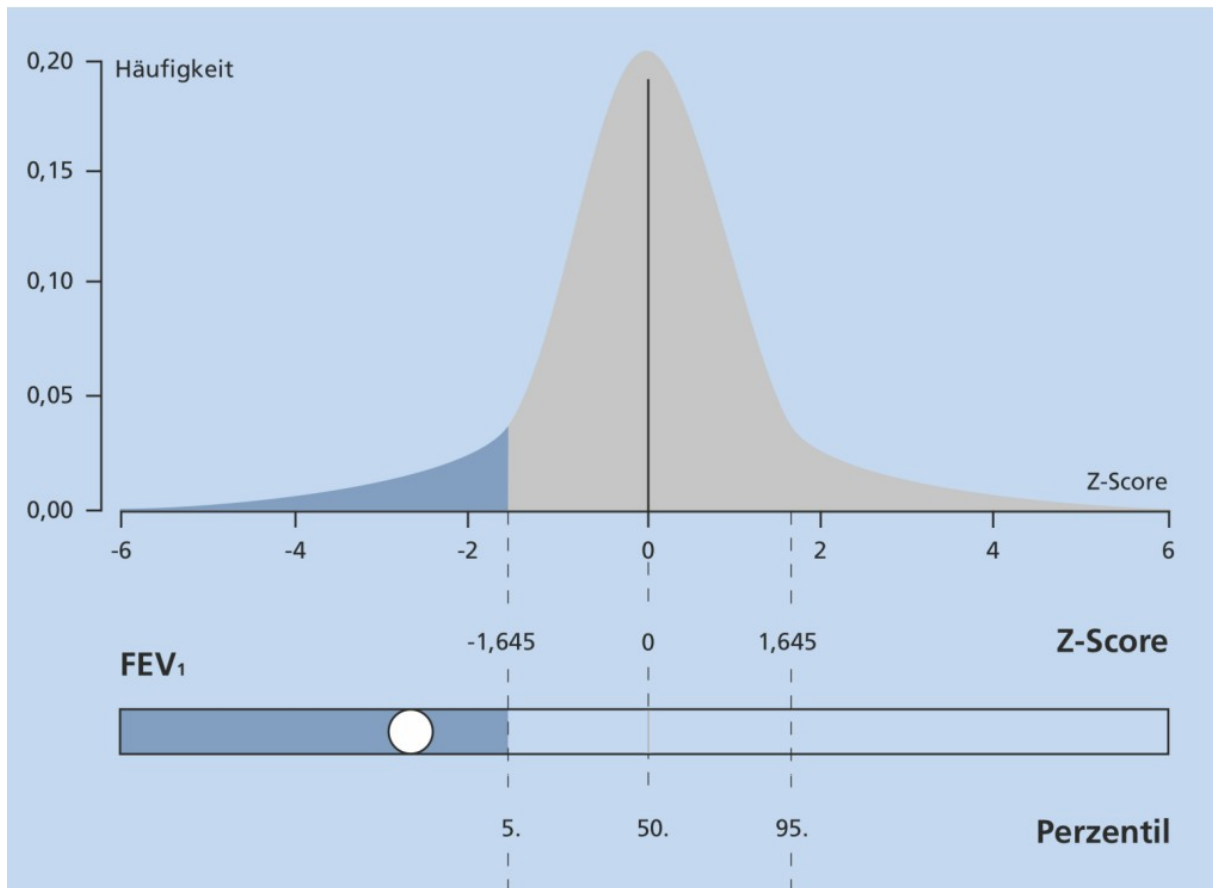


Abbildung 1: Perzentilen und Z-Score von FEV1 (Quelle: AWMF Leitlinie Spirometrie)

Je nachdem, welche Parameter auffällig sind, kann zwischen einer obstruktiven und einer restriktiven Störung unterschieden werden: Eine verminderte FEV1/FVC-Ratio (Einsekundenkapazität im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität) bei normaler FVC (forcierte Vitalkapazität) liegt bei einer Obstruktion vor. Bei normaler FEV1/FVC-Ratio und verminderter FVC ist eine Restriktion naheliegend. Allerdings muss für die Diagnose einer Restriktion die totale Lungenkapazität (TLC) festgestellt werden, was mit einer Spirometrie nicht möglich ist. Dafür wird als weiterführende Diagnostik eine Ganzkörperplethysmographie benötigt.⁴⁰

Abbildung 2 zeigt einen vereinfachten Algorithmus nach Vorbild der Studie von Pellegrino et al. zur Unterscheidung von Obstruktion und Restriktion anhand von Lungenfunktionsparametern.⁴⁰

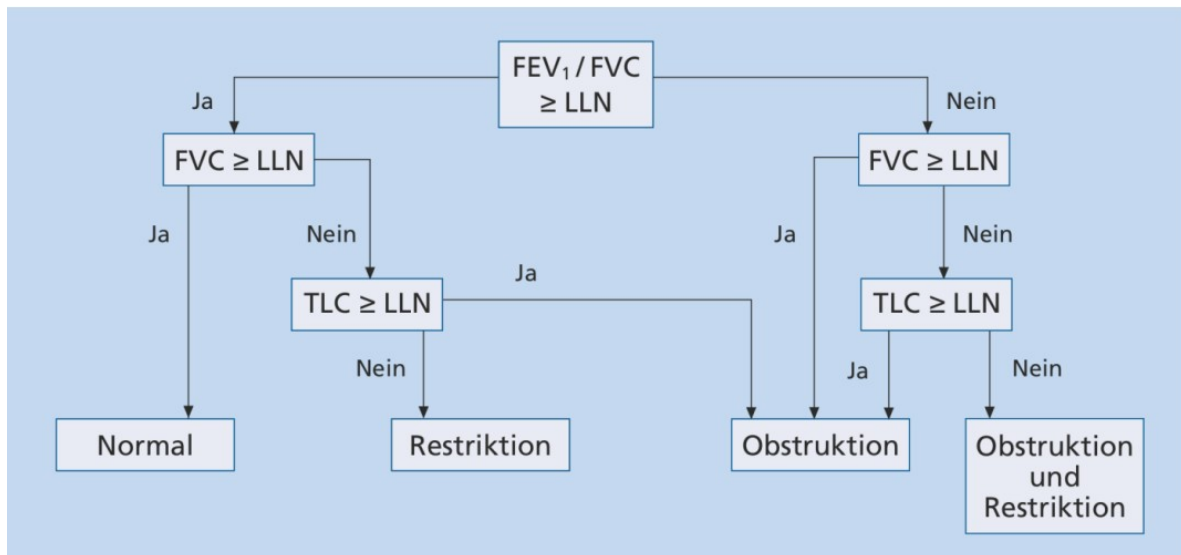


Abbildung 2: Algorithmus zur Auswertung von Lungenfunktionsparametern
(Quelle: AWMF Leitlinie Spirometrie)

3.2.2. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Zudem füllten alle Patienten die Kurzfassung des Freiburger Fragebogens von Frey et al. zur körperlichen Aktivität aus, um einen groben Überblick über den Fitnesszustand und das Bewegungsverhalten der Patienten zu erhalten. Der Fragebogen gliedert sich in die Erhebung von sogenannten Basis- und Freizeitaktivitäten innerhalb der letzten Woche wie Fahrradfahren, Spazieren und Gartenarbeit, sowie Sportaktivitäten im eigentlichen Sinne, die innerhalb des letzten Monats ausgeübt wurden.⁴¹

Angepasst an die aktuelle Lage modifizierten wir den Freiburger Fragebogen, indem wir Sportarten, die während des Lockdowns nicht ausführbar waren, herausnahmen. Diese bestanden aus Tanzveranstaltungen und Kegeln. Zudem ergänzten wir den Fragebogen um drei auf die Pandemie und die stattgehabte COVID-Infektion bezogene Fragen. Die erste Frage lautete, ob sich die Patienten seit Beginn der Pandemie weniger sportlich betätigten, die zweite, ob die sportliche Betätigung seit der COVID-Infektion abgenommen habe. Mit diesen Fragen wollen wir versuchen zu differenzieren, ob die Abnahme der sportlichen Aktivität erst durch die COVID-Infektion entstand, oder ob die Patienten schon vorher weniger sportlich aktiv waren, beispielsweise wegen geschlossener Fitnessstudios oder dem Wegfall von regelmäßigen Trainingsstunden aufgrund des Lockdowns. Als drittes wurde erfragt, ob die Patienten seit ihrer COVID-Infektion ein subjektives Gefühl der Leistungsminderung bemerken.

3.2.3. Dyspnoe- Fragebogen

Des Weiteren entwickelten wir einen Dyspnoe-Fragebogen, mit dessen Hilfe wir uns ein besseres Bild von der Kurzatmigkeits-Symptomatik machen wollten. Wir verwendeten in dem Fragebogen die mMRC-Skala (Modified British Medical Research Council), um den Schweregrad der Dyspnoe zu ermitteln. Die klinische Bewertung anhand dieser Skala kann quantitative Informationen liefern, die die Messungen der Lungenfunktion ergänzen.⁴²

Zudem wurde das NYHA-Stadium (New York Heart Association) angewandt, um das Ausmaß der körperlichen Einschränkung einzuschätzen. Das NYHA-Stadium wird üblicherweise zur Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz eingesetzt.⁴³ Die beiden Scores wurden jeweils bezogen auf den Stand vor und nach der COVID-Infektion ausgefüllt. Des Weiteren wurde eruiert, seit wann die Kurzatmigkeit besteht, ob ein zeitlicher Zusammenhang zur COVID-Infektion aufgefallen ist und ob es beschwerdefreie Intervalle gab. Zudem sollte auf einer numerischen Ratingskala eingeschätzt werden, wie einschränkend die Kurzatmigkeit für tägliche und sportliche Aktivitäten empfunden wird. Weiterhin wurden verschiedene Möglichkeiten, wie sich die Kurzatmigkeit anfühlt, zur Auswahl aufgeführt. Die Sätze übernahmen wir aus dem „Multidimensional Dyspnea Profile“ von Banzett et al.⁴⁴

Ebenfalls abgefragt wurde das Rauchverhalten, eventuell vorhandene Begleitsymptome und das Vorliegen von Vorerkrankungen der Atemwege wie Asthma oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Erste Auswertungen der Spirometrien aus der Pilotphase zeigten, dass in vielen Fällen zwar eine subjektive Kurzatmigkeit besteht, die betreffenden Patienten jedoch keine Auffälligkeiten in der Spirometrie zeigten. In Kooperation mit Kollegen aus der Pneumologie der Uniklinik Köln entwickelten mein Kommilitone Leonard Müller und ich einen diagnostischen Pfad zur strukturierten Diagnostik bei Post-COVID-Patienten mit Dyspnoe. Mit der Anwendung des im Folgenden beschriebenen Diagnostikbaumes (Abbildung 3) startete unsere Hauptstudie.

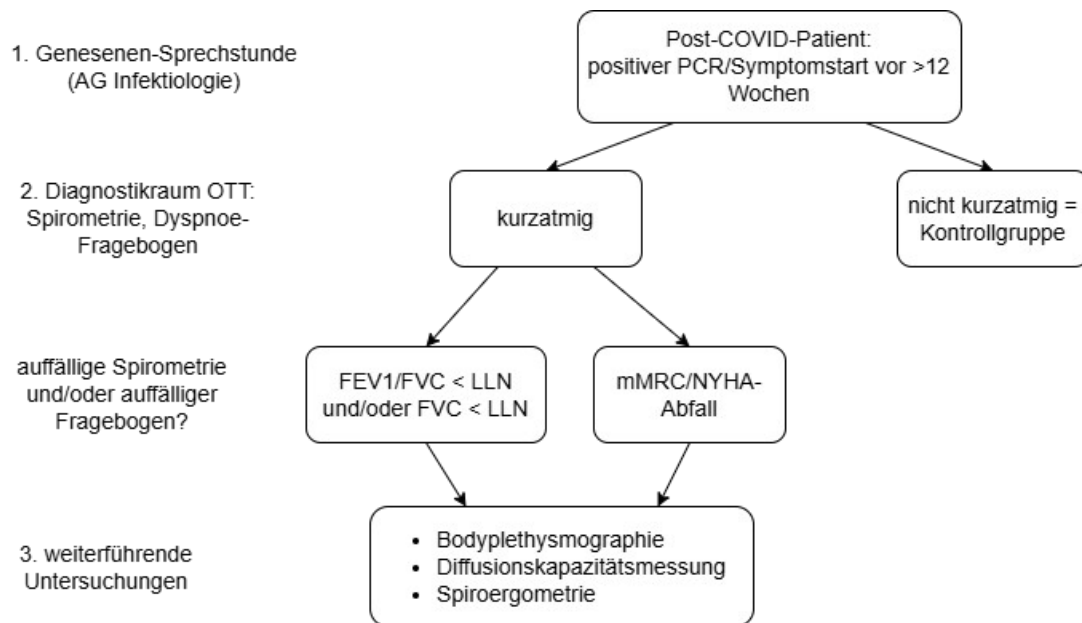


Abbildung 3: Diagnostikbaum (selbst entwickelt)

3.3. Hauptstudie

3.3.1. Patientenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Im ersten Schritt rekrutierten wir, wie auch schon im Pilotprojekt, Patienten aus der Genesenen-Sprechstunde der Arbeitsgruppe Infektiologie. Rekrutiert wurden alle Patienten aus der Sprechstunde, die sich dafür bereit erklärten, eine Spirometrie bei uns durchzuführen. Einschlusskriterium der Probanden war die Behandlung in der Sprechstunde bei im Vorfeld diagnostiziertem Post-COVID-Syndrom. Die Akutinfektion mit COVID-19, also der Symptomstart oder der positive PCR-Test, musste mindestens 12 Wochen her sein.

Weiteres Einschlusskriterium war ein milder Verlauf der COVID-Infektion ohne Hospitalisierung.

Ausschlusskriterien waren ein schwerer Akutverlauf der COVID-19-Infektion mit stationärem Aufenthalt, ein positiver PCR-Test auf COVID-19 vor weniger als 12 Wochen sowie ein Patientenalter unter 18 Jahren.

Es wurden sowohl Patienten mit anhaltender Kurzatmigkeit als auch solche ohne Kurzatmigkeitssymptomatik im Sinne einer Kontrollgruppe untersucht.

Der erste diagnostische Schritt bestand dann in der Durchführung einer Spirometrie, dem Ausfüllen des Fragebogens zur körperlichen Aktivität, sowie bei vorhandener Kurzatmigkeitssymptomatik das Ausfüllen des Dyspnoe-Fragebogens. Insgesamt konnten wir n=201 Patienten in die Studie einschließen, von denen n=139 eine Kurzatmigkeit angaben und n=62 keine. Im Falle einer auffälligen Spirometrie oder eines auffälligen Dyspnoe-

Fragebogens war die Indikation für eine weiterführende Diagnostik gegeben. Eine auffällige Spirometrie definierten wir anhand eines Tiffeneau-Indexes und/oder einer forcierten Vitalkapazität unter dem Lower Limit of Normal (kurz LLN). Der Lower Limit of Normal wird im Kapitel Pilotstudie bei der Beschreibung der Spirometrie ausführlich erklärt.

Des Weiteren bekamen alle Patienten, die im Dyspnoe-Fragebogen eine Verschlechterung von mindestens einem Punkt in der mMRC- und/oder NYHA-Skala im Vergleich zu dem Zustand vor der COVID-Infektion angaben, ebenfalls das Angebot einer weiterführenden Diagnostik. Diese bestand aus der Durchführung einer Bodyplethysmographie, der Messung der Diffusionskapazität, sowie einer Spiroergometrie inklusive Blutgasanalyse. Die Patienten wurden entweder direkt im Anschluss an die Spirometrie gefragt, ob sie Interesse an einer weiterführenden Untersuchung haben, oder im Nachhinein telefonisch kontaktiert. Insgesamt konnten wir bei 32 Patienten eine Spiroergometrie durchführen und 16-mal eine Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung.

Da es sich um ein in Bezug auf den Zeitpunkt der Untersuchung nach akuter COVID-Infektion sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt, wurden die Patienten nach Vorbild der Studie von Augustin et al. in Zeiträume von 3, 6, 9, 12 und über 13,5 Monate nach akuter COVID-Infektion aufgeteilt.

Die folgende Grafik gibt einen Überblick über das Studiendesign und die aufeinanderfolgenden diagnostischen Schritte.

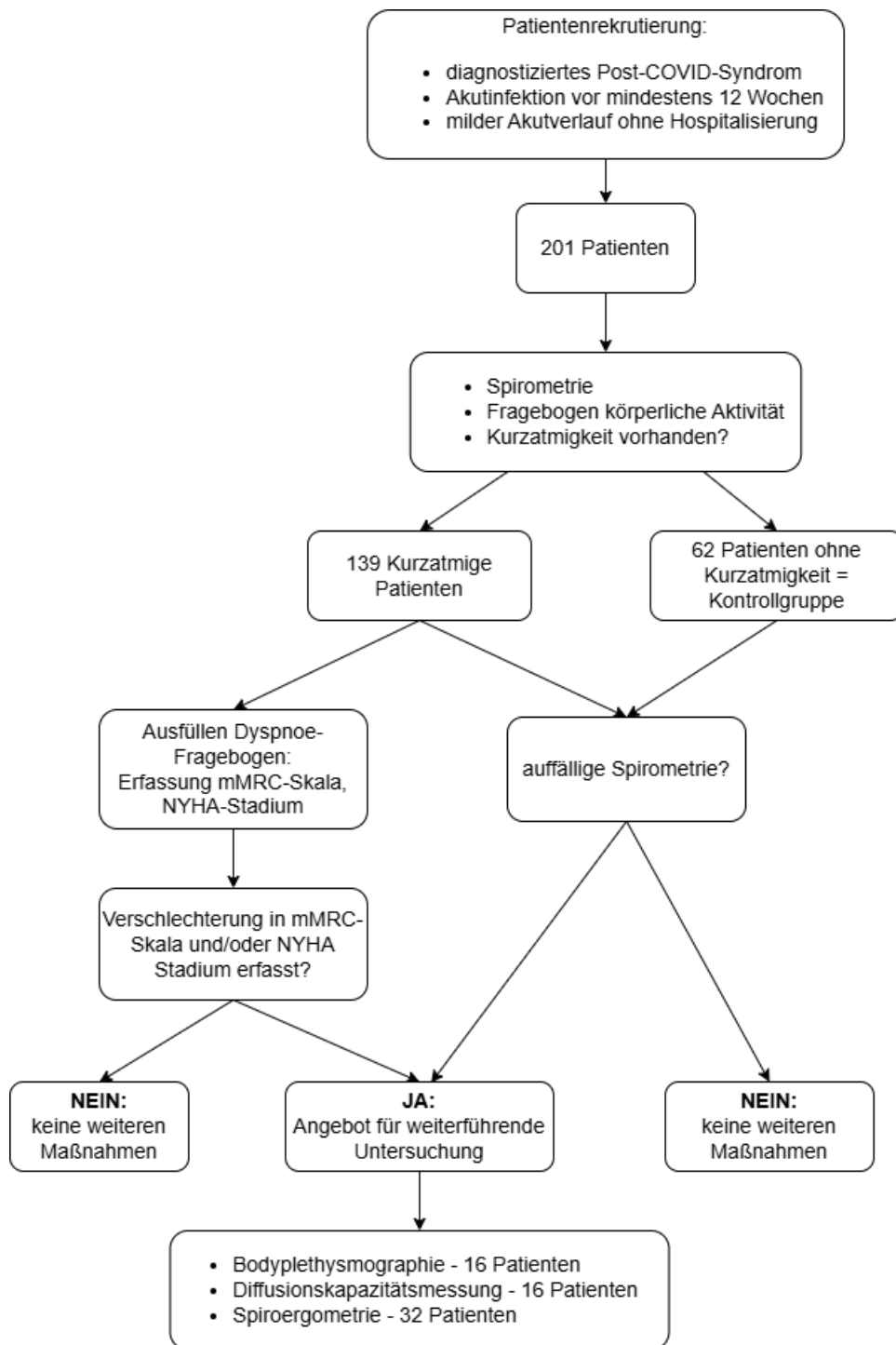


Abbildung 4: Studiendesign

3.3.2. Bodyplethysmographie

Mit Hilfe der Bodyplethysmographie können zusätzlich zu den bei der Spirometrie gemessenen dynamischen Lungenparameter auch die sogenannten starren Lungenvolumina ermittelt werden. Dazu zählen das Residualvolumen (RV) und die totale Lungkapazität (TLC), welche für die Diagnose einer restriktiven Lungenveränderung benötigt werden.⁴⁵ Als primäre Messgrößen lassen sich die funktionelle Residualkapazität (FRCpleth) und der

spezifische Atemwegswiderstand (sRaw) ermitteln. Der Atemwegswiderstand (Raw) ist ein Maß für die Obstruktion der Atemwege und wird als das Verhältnis von sRaw zu FRCpleth berechnet.⁴⁵ Die Bodyplethysmographie ist im Gegensatz zur Spirometrie, welche als Goldstandard zur Lungenfunktionsuntersuchung gilt, unabhängiger von der Kompetenz des Untersuchers und erfordert weniger Mitarbeit des Patienten als bei der Spirometrie.⁴⁵ Zudem erfolgt die Untersuchung unter physiologischen Bedingungen, da die Messungen während der Atmung in Ruhe erfolgen. Es können Informationen über Atemwegsobstruktionen und Lungenvolumina ermittelt werden, die mit der Spirometrie nicht erfassbar sind.⁴⁵ Die beiden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Spirometrie ergänzen sich gegenseitig und ermöglichen eine umfassende Beurteilung der Lungenfunktion.⁴⁵

3.3.3. Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLco) ist eine quantitative Messung des Gastransfers in der Lunge und ermöglicht die Detektion von Gasaustauschstörungen.⁴⁶ Gemessen wird das Austauschvermögen der Lunge zwischen Alveolarraum und dem Hämoglobin in den Kapillaren. Bei der Single-Breath Methode wird ein Gasgemisch eingeatmet, welches eine geringe Konzentration an Kohlenmonoxid und ein Inertgas, normalerweise Helium, Methan oder Neon, enthält. Das Inertgas ist im Wesentlichen unlöslich und kann die kapilläre Membran nicht passieren.⁴⁶ Die Diffusionskapazität entspricht der Menge Kohlenmonoxidgas, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz durch die alveolokapilläre Membran hindurchtritt. Es wird Kohlenmonoxid verwendet, da die Kohlenmonoxidaufnahme vollständig diffusionslimitiert ist, während Sauerstoff unter Normoxie perfusionslimitiert ist.⁴⁶ Zur Ermittlung der Diffusionskapazität und des alveolären Volumens wird die ausgeatmete Konzentration an Kohlenmonoxid in dem Gasgemisch gemessen. Die Interpretation der Diffusionskapazität ist klinisch am nützlichsten, wenn sie in Verbindung mit einer Spirometrie und dem Lungenvolumen erfolgt.⁴⁶ Eine frühe interstitielle Lungenerkrankung kann laut Hegewald eine leichte bis mäßige Reduktion der Diffusionskapazität verursachen, bevor sich eine abnormale Spirometrie entwickelt. Als weitere mögliche Erkrankungen bei niedriger Diffusionskapazität und normaler Spirometrie nennt er ein Emphysem in Verbindung mit einem restriktiven Lungenprozess, eine Anämie oder ein erhöhter Carboxyhämoglobin-Wert.⁴⁶ Ein niedriger DLCO-Wert in einem obstruktiven Setting legt laut Hegewald ein Emphysem nahe. Bei einer Restriktion und erniedrigter Diffusionskapazität können zahlreiche interstitielle Lungenerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen oder kongestive Herzinsuffizienz ursächlich sein. Eine erhöhte Diffusionskapazität über 140% über dem Vorhersagewert kommt am häufigsten bei Adipositas vor.⁴⁶

3.3.4. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (Cardiopulmonary Exercise Testing, CPET) dient der umfassenden Untersuchung der kardiopulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Typischerweise wird die Spiroergometrie, wie auch in unserem Fall, zur Abklärung ungeklärter Belastungsdyspnoe eingesetzt.⁴⁷ Wir verwendeten ein Ergometer der Marke Ergoline sowie ein Spirometriegerät der Marke Cortex, welches wir auch für unsere Spirometrien einsetzten. Zudem verwendeten wir den zugehörigen Pulsgurt der Marke Ergoline. Vor der Spirometrie und kurz nach Belastungsabbruch nahmen wir kapilläres Blut aus dem Ohrläppchen ab und führten eine Blutgasanalyse durch. Dafür verwendeten wir das Blutgasanalysegerät ABL800. Bei der Blutgasanalyse interessierten wir uns primär für die Laktatkonzentration. Diese sollte adäquat ansteigen durch die Belastung, da eine erhöhte Laktatproduktion physiologisch ist bei hoher körperlicher Belastung mit anaerobem Metabolismus.⁴⁸ Die Spiroergometrie erfolgte bei allen Patienten nach dem modifizierten WHO-Schema mit einer Belastungssteigerung von 25 Watt alle 2 Minuten. In Ruhe, am Ende jeder Stufe, sowie während und nach der maximalen Leistung maßen wir den Blutdruck und die Sauerstoffsättigung. Zudem wurde über den Pulsgurt kontinuierlich die Herzfrequenz aufgezeichnet. Üblicherweise wird zudem in jeder Stufe eine Blutgasanalyse durchgeführt. Dies war allerdings aufgrund der kurzen Zeitintervalle technisch schwer durchführbar für uns, weshalb wir die Analysen auf die oben beschriebenen zwei Messpunkte reduzierten. Des Weiteren erfragten wir in jeder Stufe die subjektive Anstrengung mittels Borg-Skala. Diese numerische Skala reicht von 6- überhaupt nicht anstrengend bis 20- maximale Anstrengung.

Ein klassischer Wert zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2^{peak} oder VO_2^{max}). Der VO_2^{peak} wird definiert als die höchste Sauerstoffaufnahme, die während eines Tests erreicht wurde. Bei dem VO_2^{max} hingegen handelt es sich um den maximalen Sauerstoffaufnahmewert, der generell von der Testperson erreicht werden kann.⁴⁹ Zudem interessant ist, ob und wann die anaerobe Schwelle erreicht wurde. Dafür wird die Respiratory Exchange Ratio (RER) beurteilt. Werte über 1 zeigen eine erhöhte Kohlenstoffdioxid-Abgabe an, Werte über 1,15 weisen darauf hin, dass der Patient ausbelastet war.⁴⁷

Spiroergometrische Untersuchungen zur Abklärung von Post-COVID-Kurzatmigkeit wurden erst vereinzelt durchgeführt. In bisherigen Studien fiel vor allem ein erniedrigter VO_2^{peak} auf, sowie in der Studie von Singh et al. auffällige VE/ VCO_2 Slope-Werte.^{50,51}

Wie schon in der Einleitung beschrieben liegt der Fokus dieser Arbeit auf der Auswertung und Interpretation der Spirometrien, der Bodyplethysmographien sowie der Diffusionskapazität. Der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität und die Auswertung der Spiroergometrie sind nicht Teil dieser Arbeit.

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

4.1.1. Geschlechterverteilung, Alter und Body-Mass-Index

Insgesamt wurden n=201 Patienten in die Studie eingeschlossen.

In der folgenden Tabelle sind die Charakteristika des Patientenkollektivs aufgeführt.

Kategorie	Patientenkollektiv
Alter	
Mittelwert in Jahren	46,82 (Std.-Abw.= 12,961)
Geschlecht	
Männlich	n= 73 (36,3%)
Weiblich	n= 128 (63,7%)
Body Mass Index	
Mittelwert in kg/m ²	26,288 (Std.-Abw. 4,922)
Mittelwert Frauen	25,7 (Std.-Abw. 5,308)
Mittelwert Männer	27,3 (Std.-Abw. 4,009)
Untergewicht	n=3 (1,5%)
Normalgewicht	n= 89 (44,3%)
Übergewicht	n= 69 (34,3%)
Adipositas Grad I	n= 27 (13,4%)
Adipositas Grad II	n= 10 (5%)
Adipositas Grad III	n=3 (1,5%)
insgesamt übergewichtig	n= 109 (54,2%)
Respiratorische Vorerkrankung	
Gesamtanzahl	n=35 (17,4%)
davon Asthma bronchiale	n= 28 (13,9%)
Rauchverhalten	
Aktuell Raucher	n=16 (7,96%)
Nichtraucher	n=159 (79,1%)
unbekannt	n=26 (12,9%)

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs

N=128 Patienten (63,7%) sind weiblich und n=73 Patienten (36,3%) männlich. Das Alter der Patienten liegt im Mittel bei 46,82 Jahren (Standardabweichung 12,961), wobei die

Spannbreite zwischen 17 und 70 Jahren liegt und es sich um eine leicht linksschiefe Verteilung handelt.

Der von der WHO definierte Body-Mass-Index (im Folgenden abgekürzt mit BMI, in kg/m²) liegt bei den männlichen Studienteilnehmern im Mittel bei 27,3 und bei den Frauen im Mittel bei 25,7. Insgesamt sind n=89 (44,3%) der 201 Patienten normalgewichtig und n= 109 (54,2%) des Patientenkollektivs ist übergewichtig oder adipös. Übergewicht wird von der WHO mit einem BMI von mindestens 25 definiert, von einer Adipositas spricht man ab einem BMI von 30.⁵² Der größere Anteil der Patienten (n=69 Patienten, 34,3%) ist übergewichtig mit einem BMI zwischen 25 und 30. Eine Adipositas Grad 1 (BMI zwischen 30 und 35) liegt bei n=27 Patienten (13,4%) vor. N=10 Patienten (5%) haben eine Adipositas zweiten Grades mit einem BMI zwischen 35 und 40 und n=3 Patienten (1,5%) eine Adipositas permagna mit einem BMI von mindestens 40. N=3 Patienten (1,5%) sind untergewichtig mit einem BMI unter 18,5.

4.1.2. Rauchverhalten

Von den 201 Patienten gaben n=16 an, aktuell zu rauchen. N=159 Patienten rauchen nicht oder nicht mehr und bei n=26 ist das Rauchverhalten unbekannt.

Die Pack Years (deutsch: Packungsjahre) der Studienteilnehmer liegen zwischen 0,2 und 50. Ein Pack Year errechnet sich aus der Anzahl Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl Raucherjahre.⁵³

Die angegebenen Pack Years des Patientenkollektivs werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Rauchverhalten		Häufigkeit n
	aktuell Raucher	16
	Nichtraucher	159
	unbekannt	26
Pack Years		
	0	115
	0,2 - <5	18
	5 - <10	10
	10 - <20	15
	20 - <30	6
	30 - <40	7
	40 - 50	2
	keine Angabe	28

Tabelle 2: Rauchverhalten des Patientenkollektivs

4.1.3. Vorerkrankungen, Medikamente

Bei den Vorerkrankungen wurden zum einen spezifisch respiratorische, sowie alle weiteren relevanten Vorerkrankungen und -befunde erfasst. N=35 der 201 Patienten (17,4%) gaben an, eine respiratorische Vorerkrankung zu haben, darunter am häufigsten ein Asthma bronchiale (n=28 Patienten). Weitere respiratorische Vorerkrankungen sind ein Schlafapnoe-Syndrom (n=3), und jeweils n=1 Patient mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), leichtgradiger Obstruktion (nicht näher definiert), Bronchitis und Alpha-1-Antitrypsinmangel. Weitere Vorerkrankungen des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 dargestellt. Am häufigsten kommen eine arterielle Hypertonie (n=17) und ein Diabetes mellitus (n=8) vor.

Bei n=90 Patienten ist keine Vorerkrankung bekannt und n=55 Patienten gaben keine Informationen dazu an. Die Gesamtanzahl der Patienten mit Vorerkrankung beläuft sich auf n=56. Da einige Patienten mehr als eine Vorerkrankung angaben, sind die Häufigkeiten der Erkrankungen höher als die Gesamtanzahl vorerkrankter Patienten.

Vorerkrankung	Häufigkeit n	Vorerkrankung	Häufigkeit n
respiratorische Vorerkrankung:	n=35		
Alpha-1-Antitrypsinmangel	1		
Asthma bronchiale	28		
Bronchitis (nicht näher bezeichnet)	1		
chronisch-obstruktive Bronchitis	1		
leichtgradige Obstruktion	1		
Schlafapnoe-Syndrom	3		
Weitere Vorerkrankungen:	n=80		
Alkoholabusus	1		
Aortenaneurysma	1	Krebserkrankung	5
arterielle Hypertonie	17	Migräne	1
Arthrose	3	Morbus Meulengracht	1
Autoimmunerkrankung	4	Multiple Sklerose	1
chronische Sinusitis	2	Myokardinfarkt	2
Depression	3	Osteoporose	1
Dermatologische Erkrankung	5	Polyneuropathie	1
Diabetes mellitus	8	Rheumatoide Erkrankung	2
Eisenmangelanämie	1	Schlaganfall	2
Endometriose	2	Thrombose	1
Gerinnungsstörung	3	Ventrikelseptumdefekt	1
Gicht	1		
		Gesamtanzahl vorerkrankte Patienten	n=56
Hypothyreose	4	keine Vorerkrankung bekannt	90
Infektionserkrankung	3	keine Information	55
Koronare Herzkrankheit (KHK)	4		

Tabelle 3: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

Im Zeitraum der Studie eingenommene Medikamente der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Medikamente werden in der Tabelle, wenn möglich, in Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Am häufigsten werden Antihypertensiva (n=25) eingenommen, gefolgt von L-Thyroxin (n=14). N=48 Patienten gaben an, keine Medikamente einzunehmen. Bei n=95 Patienten ist unbekannt, ob sie Medikamente einnehmen.

Medikament/Wirkstoffgruppe	Häufigkeit n
Antidiabetika	5
Antihistaminika	3
Antihypertensiva	25
Antiretrovirale Therapie (HIV)	1
direkte Antikoagulanzen	2
Diuretika	3
Dosieraerosol (Asthmatherapie)	10
Ferrosanol	1
Glucocorticoide	6
Immunstimulanz (Multiple Sklerose)	1
Immunsuppressiva	2
L-Thyroxin	14
Opiode	1
orales Kontrazeptivum	9
Protonenpumpeninhibitor	1
Statine	3
Tamoxifen	1
Thrombozytenaggregationshemmer	5
Urologika	2
Urostatika (Allopurinol)	2
Vitamin B12	1
keine Medikamenteneinnahme	48
unbekannt	95

Tabelle 4: Eingenommene Medikamente des Patientenkollektivs

4.1.4. Vergleich der anthropometrischen Daten von Kontrollgruppe und Kurzatmigen Patienten

Alle Patienten wurden gefragt, ob sie aktuell Kurzatmigkeit verspüren. N=139 der 201 Patienten (69,15%) gaben an, Probleme mit Kurzatmigkeit zu haben. N=62 (30,85%) haben keine Kurzatmigkeit und bilden die Kontrollgruppe.

In der folgenden Tabelle werden die anthropometrischen Daten, das Rauchverhalten sowie die respiratorischen Vorerkrankungen der Patienten mit Kurzatmigkeit und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Kategorie	Kurzatmige (n= 139)	Kontrollgruppe (n=62)
Alter		
Mittelwert in Jahren	45,85 (Std.-Abw. 12,398)	49,0 (Std.-Abw. 14,004)
Geschlecht		
Männlich	49 (35,3%)	24 (38,7%)
Weiblich	90 (64,7%)	38 (61,3%)
Body Mass Index		
Mittelwert in kg/m ²	26,71 (Std.-Abw. 5,087)	25,34 (Std.-Abw. 4,426)
Untergewicht	1 (0,7%)	2 (3,2%)
Normalgewicht	59 (42,4%)	30 (48,4%)
Übergewicht	47 (33,8%)	22 (35,5%)
Adipositas Grad I	21 (15,1%)	6 (9,7%)
Adipositas Grad II	9 (6,5%)	1 (1,6%)
Adipositas Grad III	2 (1,4%)	1 (1,6%)
insgesamt übergewichtig	79 (56,8%)	30 (48,4%)
Respiratorische Vorerkrankung		
Gesamtanzahl	30 (21,58%)	5 (8,1%)
davon Asthma bronchiale	24 (17,27%)	4 (6,5%)
Rauchverhalten		
Aktuell Raucher	11 (7,9%)	5 (8,1%)

Tabelle 5: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Kurzatmigen und Kontrollgruppe

Der Mittelwert des Alters liegt bei den Kurzatmigen bei 45,85 Jahren und bei der Kontrollgruppe bei 49,0 Jahren. Die Geschlechterverteilung liegt bei 35,3% männlichen Patienten in der Kurzatmigen-Gruppe und 38,7% männlichen Patienten in der Kontrollgruppe. Der Anteil an weiblichen Patienten ist in beiden Gruppen größer als der männliche Anteil mit 64,7% in der Kurzatmigen-Gruppe und 61,3% in der Kontrollgruppe.

Der mittlere Body-Mass-Index ist in beiden Gruppen ähnlich groß mit 26,71 kg/m² in der Kurzatmigen-Gruppe und 25,34 kg/m² in der Kontrollgruppe.

Der Gesamtanteil an übergewichtigen Patienten ist in der Kurzatmigen-Gruppe mit 56,8% größer als in der Kontrollgruppe mit 48,4%.

Beim Vergleich der Anzahl an Patienten mit respiratorischen Vorerkrankungen besteht zwischen Kurzatmigen und Kontrollgruppe ein Unterschied von 13,48 Prozentpunkten. 21,58% der Kurzatmigen und 8,1% der Kontrollgruppe haben eine respiratorische Vorerkrankung.

Den Großteil hiervon bildet jeweils das Asthma bronchiale. Von den Patienten mit respiratorischer Vorerkrankung haben in der Kurzatmigen-Gruppe und Kontrollgruppe jeweils 80% ein Asthma bronchiale (Kurzatmigen Gruppe: n=24 von 30, Kontrollgruppe: n=4 von 5). Der Anteil an aktiven Rauchern beträgt 7,9% in der Kurzatmigen-Gruppe und 8,1% in der Kontrollgruppe.

Um zu testen, ob signifikante Unterschiede bei den anthropometrischen Daten der Kurzatmigen- gegenüber der Kontrollgruppe bestehen, werden ungepaarte t-Tests durchgeführt.

Bei dem Patientenalter zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten ($p=0,408$).

Auch die Geschlechterverteilung ist mit einem p-Wert von 0,376 nicht signifikant unterschiedlich zwischen Kurzatmigen- und Kontrollgruppe.

Ebenso besteht bei dem mittleren Body Mass Index kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,073$).

Die Anzahl an Patienten mit respiratorischen Vorerkrankungen ist in der Kurzatmigen-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p<0,001$).

Beim Rauchverhalten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,985$).

4.1.5. Anzahl durchgeführter Untersuchungen

Bei allen n=201 Studienteilnehmern wurde eine Spirometrie durchgeführt. N=71 Patienten füllten den Dyspnoe-Fragebogen aus, der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität wurde von n=161 Patienten ausgefüllt.

Die weiterführenden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung konnten wir bei jeweils n=16 Patienten durchführen.

4.2. Auswertung des Fragebogens und zeitliche Aufteilung

4.2.1. Dyspnoe- Fragebogen

Insgesamt n=71 der Patienten, die Kurzatmigkeit angaben, füllten den Fragebogen zur subjektiven Erfassung der Dyspnoe aus. Somit wurde der Fragebogen von 51,08% der Patienten mit Kurzatmigkeit ausgefüllt. Es konnten nicht alle Patienten mit Kurzatmigkeitssymptomatik den Fragebogen ausfüllen, da dieser erst während der laufenden Studie entwickelt und hinzugefügt wurde.

Als weiteres Element zur Einschätzung der Beschwerden wird der Fragebogen um die Abfrage des NYHA-Stadiums ergänzt.

Da das NYHA-Stadium etwas später zu dem Fragebogen hinzugefügt wurde, wurde dies nur bei n=46 Patienten eruiert. Dies entspricht 33,09% der Patienten mit Kurzatmigkeit.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 6 und 7) zeigen die mMRC-Skala und die NYHA-Stadien mit den Antworten des Patientenkollektivs.

mMRC-Grade	Häufigkeit
Grad 0: Atemnot nur bei sehr starker Belastung	N=13
Grad 1: Atemnot bei schnellem Gehen in Ebene/leichter Steigung	N=36
Grad 2: wegen Atemnot langsamer im Vergleich zu Personen gleichen Alters/gezwungen zum Stehenbleiben bei Gehen in Ebene	N=19
Grad 3: bei Gehstrecke von 100 Metern/nach 2 Minuten stehenbleiben	N=3
Gesamt	N=71

Tabelle 6: mMRC-Skala mit Antworten des Patientenkollektivs

NYHA-Stadium	Häufigkeit
I: keine Einschränkung	N=5
II: Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung	N=29
III: Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung	N=10
IV: Beschwerden in Ruhe	N=2
Gesamt	N=46

Tabelle 7: NYHA-Stadien mit Antworten des Patientenkollektivs

Zusätzlich zu der aktuellen Einschätzung erfolgte die retrospektive Erfragung, wie die Patienten die Skalen vor ihrer COVID-Infektion angekreuzt hätten. Wenn sich hierbei ein Unterschied im Sinne einer Verschlechterung der mMRC-Skala und/oder des NYHA-Stadiums zeigte, war dies ein Kriterium für weiterführende Diagnostik (siehe Diagnostikbaum, Abbildung 3). Insgesamt wurde bei n=42 eine Verschlechterung der mMRC-Skala und/oder des NYHA-Stadiums festgestellt.

4.2.2. Zeitliche Aufteilung

Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach ihrer COVID-Infektion in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte eine zeitliche Kategorisierung angelehnt an die Methodik der Arbeitsgruppe Infektiologie. Die Zeitspanne zwischen dem positiven PCR-Test auf SARS-CoV-2 und dem Datum der ersten Spirometrie im Rahmen unserer Studie wurde in Zeiträume (T) eingeteilt. Jeder Zeitraum deckt eine festgelegte Zeitspanne ab:

T1: 1,5 bis 4,5 Monate nach dem PCR-Test, T2: 4,5 bis 7,5 Monate, T3: 7,5 bis 10,5 Monate, T4: 10,5 bis 13,5 Monate und T5: mehr als 13,5 Monate zwischen PCR-Test und Studienteilnahme (siehe Abbildung 5).

Der Großteil der Patienten wurde im Zeitraum T4 untersucht (74 Patienten, 36,8 %), gefolgt von T5 (39 Patienten, 19,4 %) und T1 (33 Patienten, 16,4 %).

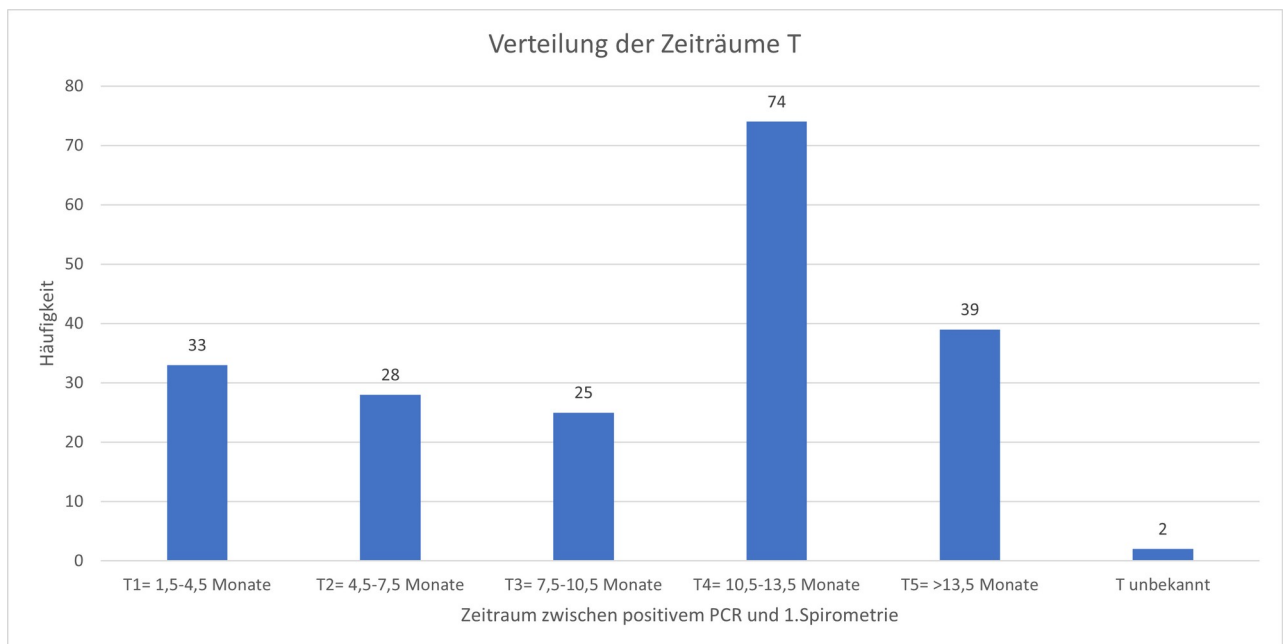


Abbildung 5: Verteilung der Zeiträume T

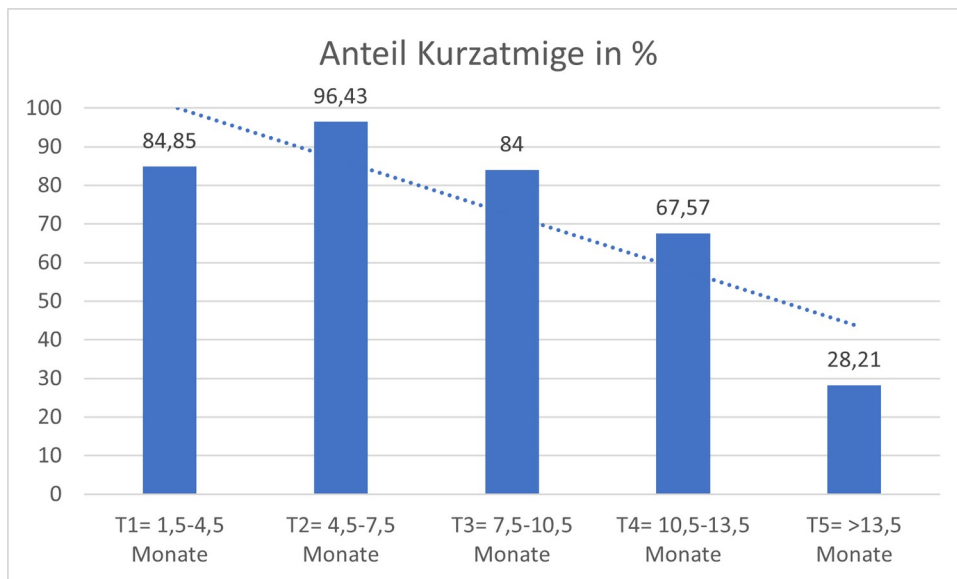


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Anteils an Kurzatmigen Patienten

Abbildung 6 veranschaulicht, wie mit zunehmendem Abstand nach der COVID-Infektion der Anteil an kurzatmigen Patienten eine abnehmende Tendenz zeigt. In T2 ist der Anteil an Kurzatmigen mit 96,43% größer als in T1 mit 84,85%. Danach nimmt der Anteil an Kurzatmigen Patienten kontinuierlich ab mit 84% in T3, 67,57% in T4 und 28,21% in T5.

4.3. Auswertung der Lungenfunktionsuntersuchungen

4.3.1. Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie besteht darin, zu untersuchen, ob die von Post-COVID-Patienten angegebene subjektive Kurzatmigkeit durch Lungenfunktionsmessungen objektivierbar ist. Im Mittelpunkt steht dabei die Analyse der Spirometrie-Ergebnisse, welche in obstruktive, restriktive und gemischte Störungen eingeteilt werden. Die Häufigkeit auffälliger Spirometrien wird erfasst, und es wird geprüft, ob eine statistisch signifikante Korrelation zwischen objektiv auffälligen Spirometrie-Befunden und der subjektiven Wahrnehmung von Kurzatmigkeit besteht. Dazu werden die Spirometrie-Ergebnisse der Gruppe mit Kurzatmigkeit mit denen der Kontrollgruppe ohne Kurzatmigkeit verglichen.

Der sekundäre Endpunkt besteht in der Auswertung der weiterführenden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung. Ziel ist es, herauszufinden, ob diese ergänzenden Untersuchungen weitere objektiv messbare Auffälligkeiten zeigen, die eine subjektive Kurzatmigkeit bei normwertiger Spirometrie erklären könnten.

4.3.2. Primärer Endpunkt Spirometrie- Ergebnisse: Obstruktion und Restriktion

Die Auswertung der Spirometrien erfolgte in Anlehnung an die Studie von Pellegrino et al. zur Unterscheidung von Obstruktion, Restriktion und gemischten Störungen anhand von Lungenfunktionsparametern.⁴⁰

Zudem wurde untersucht, ob eine isolierte Reduktion der FEV3/FVC-Ratio (Verhältnis der Dreisekundenkapazität zur funktionellen Vitalkapazität) vorliegt. Die Untersuchung der FEV3/FVC-Ratio wird von Morris et al. in einer großen Studie mit ungefähr 13.300 Probanden zusätzlich zur Bestimmung der FEV1/FVC-Ratio empfohlen, da diese ein Indikator für eine milde oder beginnende Lungenschädigung sein kann.⁵⁴

Abbildung 7 zeigt die Einordnung der Spirometrie-Ergebnisse in den Algorithmus von Pellegrino et al., ergänzt mit der Erfassung einer „Mild Lung Injury“ nach Morris et al.

Bei n=43 Spirometrien zeigt sich ein Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) unter dem Lower Limit of Normal (im Folgenden als LLN abgekürzt) bei normwertiger funktioneller Vitalkapazität (im Folgenden als FVC abgekürzt), was als Obstruktion gewertet wird. Bei n=6 besteht ein FVC unter dem LLN bei normwertigem Tiffeneau-Index, was zunächst als mögliche Restriktion interpretiert wird. Bei n=1 Spirometrie waren sowohl der Tiffeneau-Index als auch die FVC unter dem LLN, was für eine mögliche gemischte Störung spricht. Von den Spirometrien mit normwertigem Tiffeneau-Index und normwertiger FVC besteht bei n= 6 Fällen eine Verminderung des FEV3/FVC. Dies kann für eine milde Lungenschädigung sprechen. N=145 der 201 Spirometrien sind normwertig.

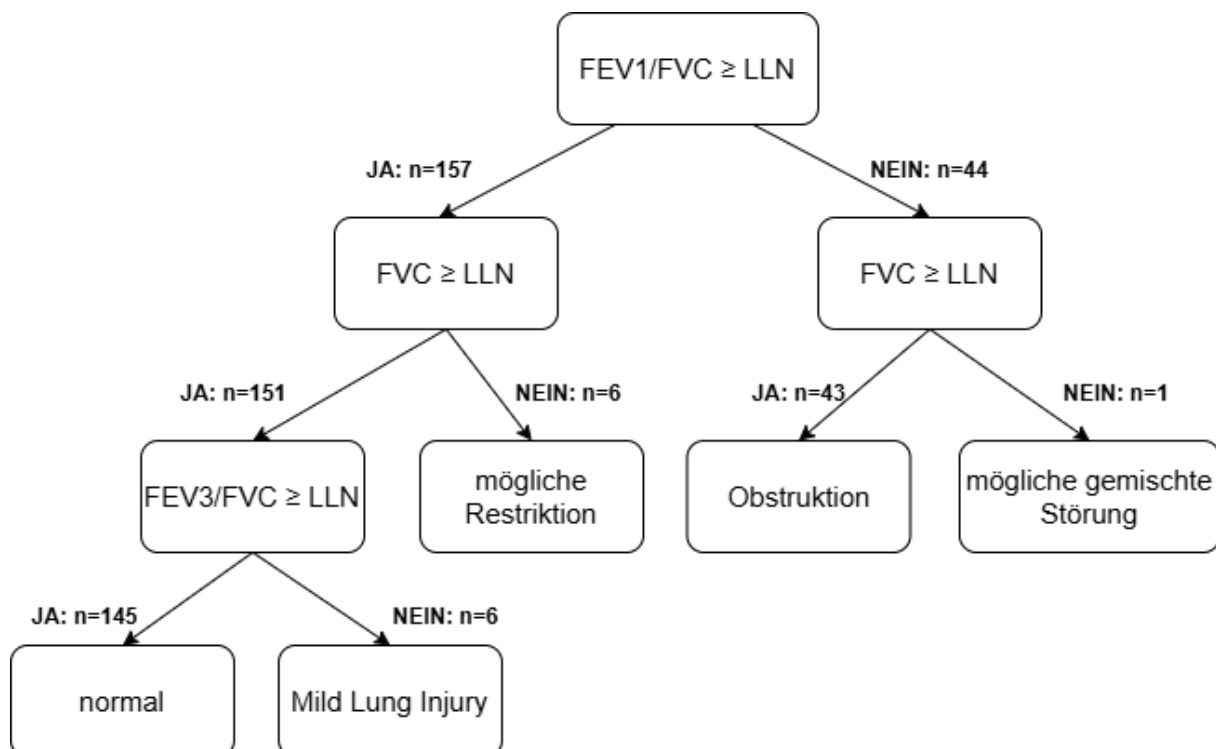


Abbildung 7: Algorithmus zur Auswertung der Spirometrie-Ergebnisse

4.3.3. Primärer Endpunkt: Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie

Der Zusammenhang zwischen den dichotomen Variablen „Kurzatmigkeit ja/nein“ und „auffällige Spirometrie ja/nein“ wird mittels Chi-Quadrat-Test untersucht (Tabelle 8). Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p = 0,05$ festgelegt.

Die Berechnung des Chi-Quadrat-Werts ergibt eine asymptotische Signifikanz von $p = 0,033$, was unter dem festgelegten Schwellenwert liegt ($p < 0,05$). Dies deutet auf eine signifikante Abweichung von der erwarteten Verteilung hin. Daraus wird geschlossen, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiv angegebenen Kurzatmigkeit und auffälligen Spirometrie-Befunden innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs besteht.

		auffällige Spirometrie ja/nein		Gesamt
		unauffällig	auffällig	
Kurzatmigkeit ja/nein	nicht kurzatmig	51	11	62
	kurzatmig	94	45	139
Gesamt		145	56	201

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,567 ^a	1	0,033	0,041	0,023
Exakter Test nach Fisher				0,041	0,023
Anzahl der gültigen Fälle	201				

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test zur Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie

4.3.4. Sekundärer Endpunkt: Bodyplethysmographien

N=16 Probanden aus dem Patientenkollektiv konnten rekrutiert werden, um eine Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung durchzuführen.

Bei allen Patienten, die eine Bodyplethysmographie erhalten haben, liegt eine Kurzatmigkeit sowie ein Abfall in der mMRC-Skala und/oder des NYHA-Stadiums vor.

Bei n=11 der 16 untersuchten Patienten war die vorher durchgeführte Spirometrie normwertig, n=5 der Patienten hatten ein auffälliges Ergebnis in der Spirometrie.

Abbildung 8 gibt einen Überblick über die im Folgenden erläuterten Ergebnisse der Auswertung der Bodyplethysmographie.

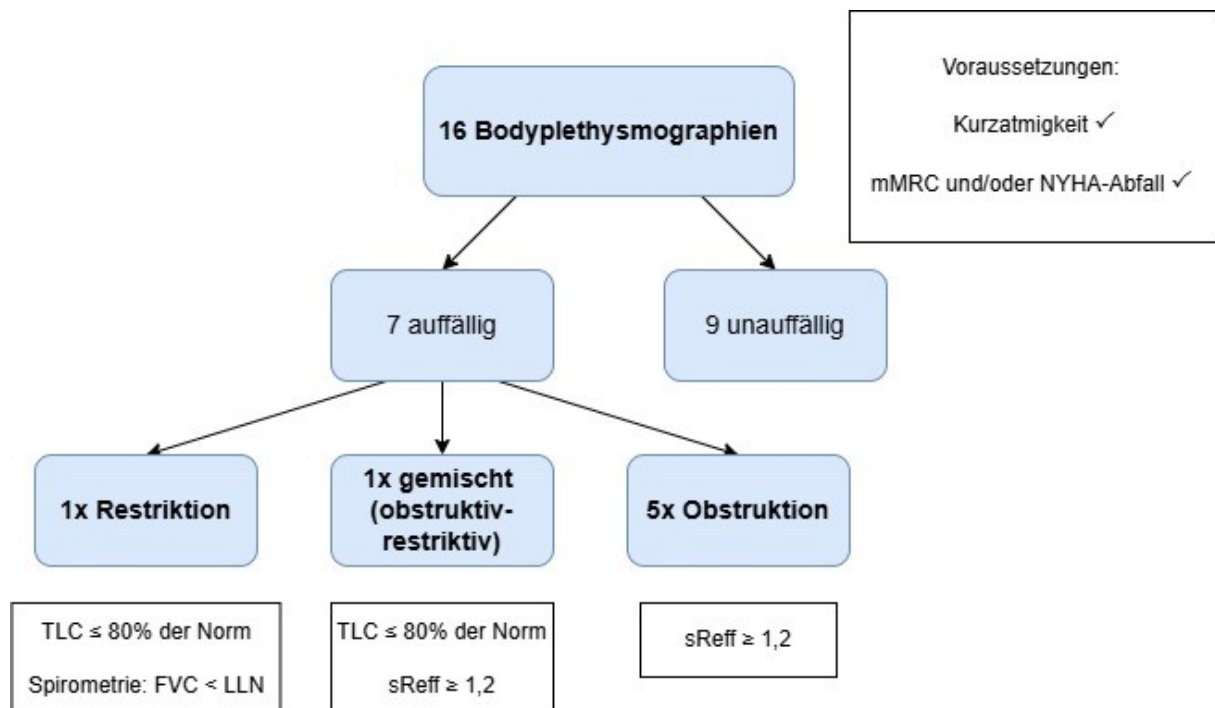


Abbildung 8: Auswertung der Bodyplethysmographien

Insgesamt waren n=7 Bodyplethysmographien auffällig und n=9 Untersuchungen unauffällig. Bei n=2 Messungen bestand die Auffälligkeit in einer erniedrigten totalen Lungenkapazität (im Folgenden abgekürzt mit TLC) mit einem Wert von unter 80% der Norm.

Einer dieser n=2 Patienten mit erniedrigter TLC hatte bereits in der Spirometrie auffällige Werte, die auf eine restriktive Störung hinweisend sind. Die Restriktion bestätigt sich nun in der Bodyplethysmographie.

Der zweite Proband mit einer signifikant erniedrigten TLC (unter 80% der Norm) zeigt zusätzlich einen erhöhten spezifischen effektiven Atemwegswiderstand (sReff), was für eine obstruktive Ventilationsstörung spricht. Dies wird als gemischte Störung in der Bodyplethysmographie interpretiert. Anzumerken ist hierbei, dass der Patient eine unauffällige Spirometrie hatte. Ebenfalls möglicherweise einflussnehmende Faktoren sind ein Schlafapnoe-Syndrom und eine Adipositas zweiten Grades bei diesem Patienten.

Bei den übrigen n=5 von 7 der auffälligen Bodyplethysmographien liegt alleinig eine Erhöhung des spezifischen effektiven Atemwegswiderstandes vor bei normwertiger TLC. Dies wird als obstruktive Veränderung interpretiert.

Die n=5 anhand der Bodyplethysmographie festgestellten Obstruktionen hatten alle eine unauffällige Spirometrie im Vorfeld.

Zusammenfassend konnten mit Hilfe der Bodyplethysmographie sechs weitere auffällige Lungenfunktionsuntersuchungen bei subjektiver Kurzatmigkeit festgestellt werden, die in der Spirometrie normwertig waren.

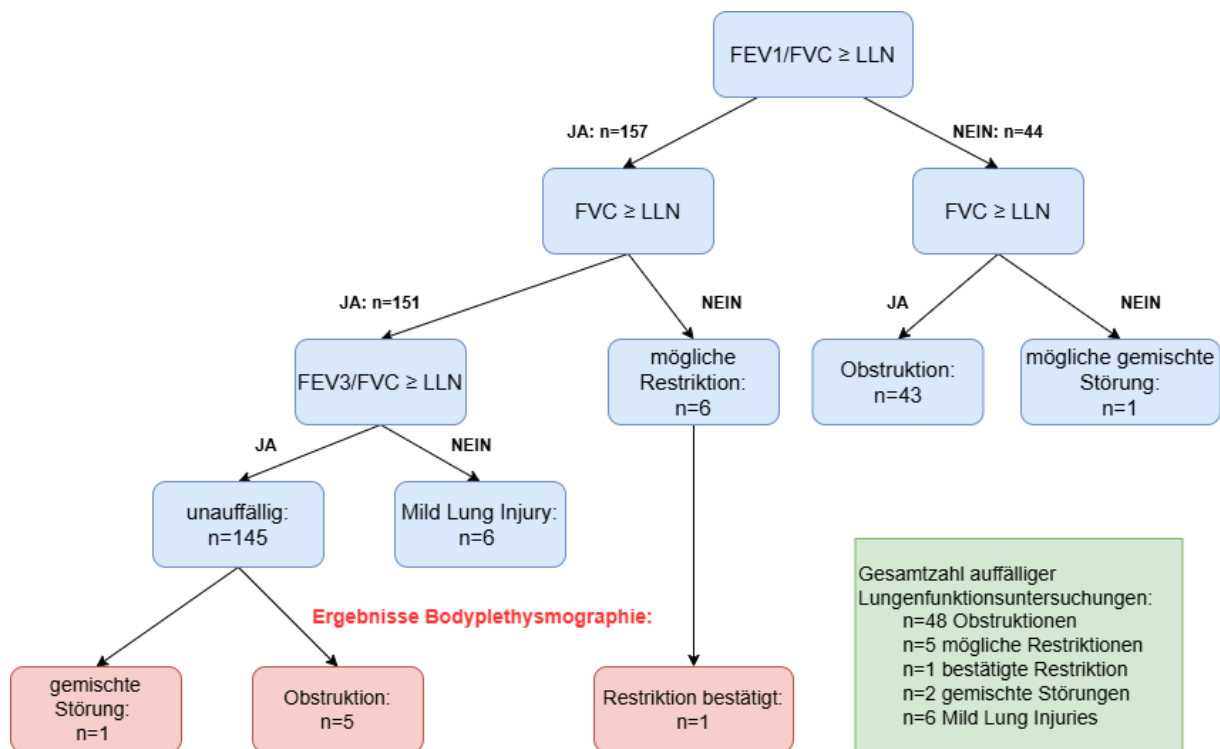


Abbildung 9: Kombinierte Auswertung der Spirometrie und Bodyplethysmographie

Abbildung 9 zeigt die durch die Bodyplethysmographie zusätzlich gewonnenen Erkenntnisse. So konnte zum einen eine in der Spirometrie nachgewiesene Restriktion in der Bodyplethysmographie bestätigt werden. Außerdem ergaben sich n=5 weitere obstruktive Veränderungen, die in der Spirometrie unauffällig waren, sodass nun, wenn man Spirometrie und Bodyplethysmographie zusammenzählt, insgesamt n=48 Patienten eine obstruktive Veränderung in der Lungenfunktionsuntersuchung aufweisen. Zudem konnte eine weitere gemischte Störung festgestellt werden, deren Spirometrie-Ergebnis unauffällig war.

4.3.5. Sekundärer Endpunkt: Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität wurde bei den gleichen 16 Probanden, die auch eine Bodyplethysmographie erhalten haben, bestimmt.

Nach Modi et al. und Pellegrino et al. lässt sich eine Reduktion der Diffusionskapazität (im Folgenden mit DLCO abgekürzt) in drei Schweregrade von mild, über moderat, bis schwer einordnen.^{55 40}

Insgesamt wiesen n=8 Messungen eine pathologisch erniedrigte DLCO (<75 % der Norm) auf. Bei der Einordnung der Schweregrade zeigten:

- N=5 Messungen eine milde Reduktion (Werte zwischen 75 % und 60 % der Norm),
- N=3 Messungen eine moderate Reduktion (Werte zwischen 40 % und 60 % der Norm).

Der niedrigste gemessene DLCO-Wert betrug 56 % der Norm, der höchste 107 %, mit einem Mittelwert von 76,81 % (siehe Tabelle 9).

Von den fünf mild reduzierten DLCO-Werten wiesen alle Probanden eine unauffällige Spirometrie auf. Zwei dieser fünf Patienten waren jedoch vorerkrankt mit Asthma bronchiale, wobei bei einem von ihnen in der Bodyplethysmographie eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt wurde.

Die drei Probanden mit moderat reduzierter DLCO hatten alle auffällige Spirometrie-Ergebnisse: Ein Patient zeigte eine Obstruktion, ein weiterer Patient eine gemischte Störung und ein dritter Patient eine restriktive Ventilationsstörung, die durch die Bodyplethysmographie bestätigt wurde.

Von den n=8 Probanden mit normwertiger DLCO hatten n=6 eine unauffällige Spirometrie. Bei den übrigen n=2 wurde in der Spirometrie eine Obstruktion festgestellt.

Schweregrad	DLCO (% of predicted)	Anzahl Patienten aus unseren Messungen
normal	> 75 - 140%	8
mild	< 75 - 60%	5
moderat	40 - 60%	3
schwer	< 40%	0

Tabelle 9: Einteilung der Diffusionskapazität in Schweregrade, in Anlehnung an Modi et al.⁵⁵

4.3.6. Erkenntnisse aus den weiterführenden Untersuchungen

Das folgende Schaubild (Abbildung 10) zeigt, welche zusätzlichen Erkenntnisse die weiterführenden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung für die Untersuchung der Kurzatmigkeit erbracht haben.

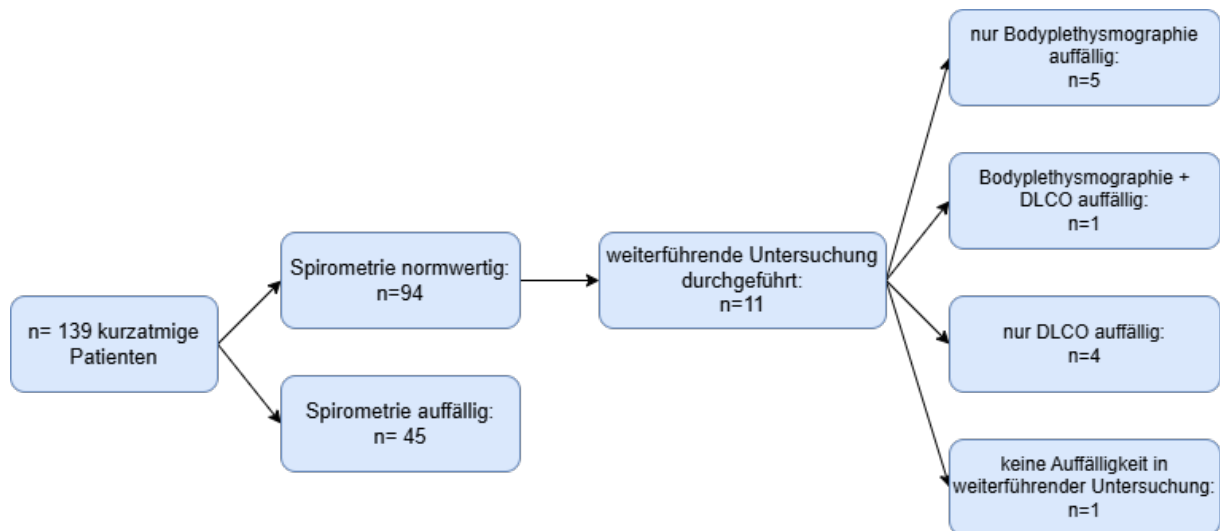


Abbildung 10: Weiterführende Lungenfunktionsuntersuchungen bei den kurzatmigen Patienten

Von den n=139 kurzatmigen Patienten hatten n=45 eine auffällige Spirometrie und bei n=94 war diese normwertig. Von den n=94 Patienten mit normwertiger Spirometrie, aber subjektiver Kurzatmigkeit, konnten n=11 für eine weiterführende Untersuchung rekrutiert werden.

Bei der weiterführenden Untersuchung dieser n=11 Patienten zeigte sich bei n=5 alleinig eine auffällige Bodyplethysmographie, bei n=4 alleinig eine mild erniedrigte Diffusionskapazität und bei n=1 sowohl eine auffällige Bodyplethysmographie als auch eine mild erniedrigte Diffusionskapazität. Bei n=1 dieser n=11 Patienten blieben alle Lungenfunktionsuntersuchungen normwertig.

Es wurden also bei n=10 der n=11 untersuchten Patienten mit unauffälliger Spirometrie, aber bestehender Kurzatmigkeits-Symptomatik eine Auffälligkeit in der weiterführenden Lungenfunktionsuntersuchung festgestellt.

5. Diskussion

Der Fokus der Arbeit liegt auf der Analyse und Interpretation von Lungenfunktionsuntersuchungen, insbesondere Spirometrien, bei Post-COVID Patienten.

Dabei geht es um Patienten, die initial einen milden Verlauf der COVID-Infektion hatten, langfristig jedoch unter Dyspnoe im Rahmen eines Post-COVID-Syndromkomplexes leiden. Diese werden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die ebenfalls aus Patienten mit Post-COVID-Syndrom besteht, die jedoch keine Dyspnoe-Symptomatik aufweisen.

Ziel ist es, herauszuarbeiten, ob die subjektiv empfundenen Dyspnoe-Beschwerden durch Lungenfunktionsuntersuchungen objektiv messbar sind. Zudem soll ermittelt werden, ob es signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Patienten mit und ohne Kurzatmigkeit gibt und inwiefern diese statistisch relevant sind.

Die Analyse der auffälligen Spirometrieergebnisse ergab überwiegend obstruktive Veränderungen bei unserem Patientenkollektiv. Bei n=145 Patienten ergab die Spirometrie Normalbefunde, während n=56 Auffälligkeiten zeigten: n=43 obstruktive Veränderungen, n=6 mögliche Restriktionen, n=1 gemischte Störung und n=6 isolierte Reduktionen der FEV3/FVC. Aus dem Vergleich der Spirometrie-Werte zwischen den Patienten mit Kurzatmigkeit und der Kontrollgruppe konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie besteht ($p = 0,033$).

Des Weiteren wurde ersichtlich, dass durch die weiterführenden Untersuchungen Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung weitere von der Norm abweichende Messungen festgestellt werden konnten. Insbesondere bei unauffälliger Spirometrie aber subjektiv vorhandenen Dyspnoe-Beschwerden konnte in n=10 von 11 Fällen eine Auffälligkeit in der weiterführenden Untersuchung festgestellt werden. Diese Auffälligkeit besteht entweder in einer von der Norm abweichenden Bodyplethysmographie, wobei wieder am häufigsten eine Obstruktion festgestellt wurde, oder in einer mild erniedrigten Diffusionskapazität.

5.1. Analyse der Ergebnisse

5.1.1. Einschätzung der Dyspnoe anhand des Fragebogens

Um das subjektive Gefühl der Dyspnoe klinisch einzuordnen, wird, wie im Methodikteil beschrieben, die mMRC-Skala (Modified British Medical Research Council) verwendet sowie das NYHA-Stadium erhoben.

Die mMRC-Skala wird üblicherweise zur Einteilung von Luftnot bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt⁵⁶, findet jedoch auch in Studien zur Dyspnoe bei Post-COVID Anwendung. Ein systematisches Review mit Meta-Analyse von Zheng et al. zu

Post-COVID-Kurzatmigkeit untersuchte 119 Paper von 2020 und 2021, von denen viele die mMRC-Skala zur Erfassung von Dyspnoe-Beschwerden verwenden.⁵⁷ Auch neuere Studien, wie die von Hamdy et al. im März 2023 veröffentlichte Studie zu funktionellen Outcomes von Post-COVID-Patienten mit persistierender Dyspnoe verwendet sowohl die mMRC-Skala als auch das NYHA-Stadium.⁵⁸

Eine Studie von Beaudry et al. befasst sich mit der Untersuchung von persistierender Dyspnoe-Symptomatik bei Post-COVID-Patienten, die keine Vorerkrankungen und kein Übergewicht haben und die große Mehrheit der Probanden einen milden Akutverlauf der COVID-Infektion ohne Hospitalisierung hatten.⁵⁹ In der Studie wird ebenfalls die mMRC-Skala verwendet, um die Baseline-Dyspnoe festzustellen.⁵⁹ Wie bei unserer Studie wurden dyspnoeische Post-COVID-Patienten mit nicht dyspnoeischen Post-COVID-Patienten verglichen. Es zeigte sich, dass dyspnoeische Patienten bei einer gegebenen Arbeitsbelastung während submaximaler Belastung eine größere Dyspnoe und Ventilation aufweisen als nicht-dyspnoeische Patienten. Die Stärke der Ventilation stimmte dabei mit der Stärke der Dyspnoe überein und die veränderte Ventilation konnte nicht auf eine Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Physiologie zurückgeführt werden.⁵⁹

Die mMRC-Skala und das NYHA-Stadium werden in Ermangelung an speziell für Post-COVID-Kurzatmigkeit entwickelten Assessments verwendet.

Wie schon erwähnt, wird die mMRC-Skala üblicherweise bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (im Folgenden mit COPD abgekürzt) verwendet.⁶⁶ Bei der COPD liegt, wie auch bei dem Großteil unseres untersuchten Patientenkollektivs, eine Obstruktion in der Lungenfunktionsdiagnostik vor, weshalb es sinnvoll scheint, die selbe Skala zur Einteilung der Luftnot zu verwenden.

Die Anwendung des NYHA-Stadiums scheint etwas weniger plausibel, da sich die Fragen normalerweise auf die Einschätzung der Beschwerden bei Herzinsuffizienz beziehen.

Nichtsdestotrotz wird das NYHA-Stadium auch in manchen Studien zur Evaluation von Dyspnoe bei Post-COVID verwendet, vor allem, wenn eine kardiale Beteiligung vermutet wird.⁵⁷ Bei unserem Patientenkollektiv ist der Pathomechanismus und das Ausmaß der Beschwerden jedoch nicht vergleichbar mit einer Herzinsuffizienz, weshalb es fraglich ist, ob dann dasselbe Klassifikationssystem verwendet werden sollte. Das NYHA-Stadium wurde zudem nur bei 33% des Patientenkollektivs mit Kurzatmigkeit erfasst.

Bei der Betrachtung der Auswertung des Dyspnoe-Fragebogens fällt auf, dass dieser nur von einem Teil der Patienten mit Kurzatmigkeit ausgefüllt wurde: N=71 der n=139 kurzatmigen Patienten füllten den Fragebogen aus, dies entspricht 51% der kurzatmigen Patienten.

Dies ist, wie schon erläutert, dem besonderen Design und der Vorgehensweise der Studie geschuldet.

Bei der mMRC-Skala gaben die meisten Patienten (n=36, entsprechend 50% der Patienten) Atemnot bei schnellem Gehen in der Ebene, entsprechend einem mMRC-Grad 1 an. Am zweithäufigsten (n=19-mal) wurde ein mMRC-Grad 2 angegeben und n=13-mal keine Probleme, entsprechend einem mMRC-Grad 0. Diese Angaben beruhen auf der rein subjektiven Einschätzung der Patienten und müssen nicht zwingend mit der Post-COVID-Kurzatmigkeit zusammenhängen. Mögliche andere Gründe für die Atemnot sind respiratorische oder kardiale Vorerkrankungen oder auch eine mangelnde körperliche Fitness der Patienten. Gleiches gilt für das NYHA-Stadium, wo am häufigsten (n=29, entsprechend 63%) das Stadium 2, entsprechend Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung, angegeben wurde.

Die Erfassung der Beschwerden in den Fragebögen lässt zudem wegen fehlender Angaben von 49% beziehungsweise bei dem NYHA-Stadium 67% der kurzatmigen Patienten nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des gesamten Kollektivs kurzatmiger Patienten zu.

Des Weiteren wurde retrospektiv erfragt, wie die Patienten den Fragebogen vor ihrer COVID-Infektion ausgefüllt hätten. Hier muss die Validität der retrospektiven Aussagen kritisch betrachtet werden. Möglicherweise schätzen die Patienten ihre respiratorische Fitness vor der COVID-Infektion falsch positiv ein, oder können sich nicht richtig erinnern, wie schnell sie kurzatmig wurden, da sie möglicherweise vor der COVID-Infektion weniger darauf geachtet haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassung von Dyspnoe bei Post-COVID anhand eines Fragebogens eine gängige, in der Literatur häufig verwendete Methode ist. Vor allem die mMRC-Skala wird häufig verwendet und scheint eine sinnvolle Methode zu sein, um die Dyspnoe klinisch einzuschätzen. Allerdings lässt der Fragebogen keine Rückschlüsse zu, woher die Dyspnoe kommt, sondern dient nur der rein subjektiven Einschätzung von Kurzatmigkeits-Beschwerden.

5.1.2. Relevanz der zeitlichen Aufteilung

Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach ihrer COVID-Infektion in die Studie aufgenommen wurden, ist es sinnvoll zu analysieren, wann genau die Spirometrie nach der Akutinfektion durchgeführt wurde. Besonders interessant bei unserem Patientenkollektiv sind die Zeiträume T4 und T5 (entsprechend 10,5–13,5 Monate und über 13,5 Monate nach der Infektion), die zusammengenommen 56,2 % der Patienten ausmachen. Es gibt nur wenige

Studien, die nicht-hospitalisierte Post-COVID-Patienten so lange nach der Akutinfektion untersuchen.⁶⁰

Bei der Betrachtung des Anteils an kurzatmigen Patienten in den jeweiligen Zeiträumen fällt auf, dass ab dem Zeitraum T3 der Anteil an kurzatmigen Patienten kontinuierlich abnimmt.

Trotzdem ist zum Zeitpunkt T4 der Anteil an kurzatmigen Patienten mit 67,57% im Verhältnis größer als der Anteil nicht kurzatmiger Patienten. Erst im Zeitraum T5, also mindestens 13,5 Monate nach der Akutinfektion, ist der prozentuale Anteil kurzatmiger Patienten mit 28,21% erstmals deutlich kleiner als der Anteil nicht-kurzatmiger Patienten.

In einer großen schwedischen Studie von Kisiel et al. zu persistierenden Symptomen bei nicht-hospitalisierten Post-COVID-Patienten nahm die Prävalenz von Dyspnoe mit zunehmendem Abstand nach der Akutinfektion ab⁶⁰ und hat somit dieselbe Tendenz wie bei unserer Studie. Allerdings ist der Anteil an dyspnoeischen Patienten mit nur ungefähr 12,5% 12 Monate nach der Akutinfektion deutlich geringer als bei unserer Studie.

Beim Vergleich des prozentualen Anteils kurzatmiger und nicht-kurzatmiger Patienten in den jeweiligen Zeiträumen ist zu berücksichtigen, dass die Kontrollgruppe der nicht-kurzatmigen Patienten deutlich kleiner ist als die Gruppe der kurzatmigen Patienten. Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu verbessern, wäre eine ausgewogenere Gruppengröße wünschenswert.

5.1.3. Bewertung der auffälligen Spirometrien

Wie im Ergebnisteil dargestellt, sind bei unserem Patientenkollektiv obstruktive Veränderungen die häufigsten von der Norm abweichenden Spirometrien.

Dass bei unserem Patientenkollektiv so viele Obstruktionen festgestellt wurden, scheint beim Vergleich mit der aktuellen Literatur eher ungewöhnlich. Eine Metaanalyse von Torres-Castro et al., bei der 7 Studien mit insgesamt 380 Patienten eingeschlossen wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass restriktive Veränderungen bei Post-COVID-Patienten mit 15% deutlich häufiger vorkommen als obstruktive Muster mit 7%.³³ Eine hohe Prävalenz von 39% besteht in einer veränderten Diffusionskapazität³³, worauf im übernächsten Kapitel noch näher eingegangen wird.

Eine im Juli 2024 veröffentlichte Querschnittsstudie von Chai et al. führte bei 408 Post-COVID-Patienten mindestens drei Monate nach der Akutinfektion eine Spirometrie durch, wobei 46,8% der Spirometrien auffällig war. Auch in dieser Studie waren restriktive Veränderungen mit 28,4% des Patientenkollektivs am häufigsten und obstruktive Veränderungen dagegen mit 1% sehr selten.⁶¹ Allerdings handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um initial sehr kranke, hospitalisierte Patienten, weshalb sich diese Studie nur bedingt mit unserem Patientenkollektiv vergleichen lässt.

Eine Studie von Moreno-Pérez et al. zeigt dagegen wie bei unserer Studie eine klare Dominanz von obstruktiven Veränderungen bei den auffälligen Spirometrien.³⁴ In der Studie wurde bei 269 Patienten eine Spirometrie durchgeführt, wobei 9,3% der Spirometrien auffällig war und davon 88% im Sinne einer Obstruktion.³⁴ Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten, die 10-14 Wochen nach der Akutinfektion mit COVID-19 untersucht wurden, wobei 34,3% der Patienten einen milden Akutverlauf und der größere Anteil von 65,7% einen schweren Verlauf der Akutinfektion hatte.

Der Anteil an auffälligen Spirometrien in unserem Patientenkollektiv ist dagegen deutlich höher mit 56 von 201 Spirometrien, entsprechend 27,86%.

Des Weiteren ist nicht zu vernachlässigen, dass bei einem großen Teil der Patienten mit subjektiver Kurzatmigkeit eine normwertige Spirometrie vorliegt, nämlich bei 64,8%. Bei diesen Patienten gibt die Spirometrie keinerlei Hinweise auf eine mögliche Lungenschädigung.

Bei der in Kapitel 5.1.1. schon erwähnten Studie von Beaudry et al. zur Untersuchung von persistierender Dyspnoe-Symptomatik bei Post-COVID-Patienten ohne Vorerkrankungen, ohne Übergewicht und mehrheitlich mildem Akutverlauf wurde ebenfalls eine Lungenfunktionstestung durchgeführt. Diese zeigte Mittelwerte im normalen Bereich, das heißt, hier konnte die persistierende Dyspnoe nicht anhand von Lungenfunktionsuntersuchungen objektiviert werden.⁵⁹ Auch eine Studie von Lam et al. kommt zu dem Ergebnis, dass eine Spirometrie möglicherweise nicht ausreicht, um eine bestehende Dyspnoe-Symptomatik nach COVID-19 zu evaluieren.⁶²

Insgesamt bleibt unklar, welche Relevanz die obstruktiven Veränderungen in den Spirometrien bei unserem Patientenkollektiv haben. Insbesondere kann man aufgrund fehlender spirometrischer Vorbefunde nicht feststellen, ob die auffälligen Spirometrien durch die COVID-Infektion verursacht wurden, oder ob vielleicht schon vorher eine von der Norm abweichende Spirometrie bestanden hat.

Eine thailändische Studie zu initial hospitalisierten Post-COVID-Patienten, bei der insgesamt auch mehr obstruktive als restriktive Veränderungen festgestellt wurden, vermutet zum einen, dass die obstruktiven Veränderungen auf zuvor unerkannte Lungenerkrankungen wie Asthma oder COPD hinweisen.⁶³ Zum anderen könnte eine COVID-bedingte Entzündung in den Bronchiolen die Dysfunktion der kleinen Atemwege erklären.⁶³

Zudem ist die Spirometrie stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Möglicherweise haben manche Patienten nicht ihr volles respiratorisches Potential ausgeschöpft, wodurch bei einem Teil der Patienten falsch schlechte Spirometrie-Ergebnisse festgestellt wurden.

5.1.4. Bewertung der Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie

Der Vergleich der Spirometrie-Werte zwischen Patienten mit Kurzatmigkeit und der Kontrollgruppe zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Kurzatmigkeit und auffälligen Spirometrie-Ergebnissen. Dieses Ergebnis erfordert jedoch eine kritische Betrachtung.

Zum einen wird die Korrelation durch die ungleiche Gruppengröße verzerrt, da die Kontrollgruppe der Patienten ohne Kurzatmigkeit deutlich kleiner ist als die Gruppe der Kurzatmigen. Zum anderen mindert die große zeitliche Heterogenität der Untersuchungen die Aussagekraft des Zusammenhangs.

Ein interessanter Ansatz wäre, die Korrelation innerhalb der verschiedenen Zeiträume (T-Zeiträume) genauer zu analysieren. Hier stellt sich jedoch das Problem, dass die Kontrollgruppen in den einzelnen Zeiträumen zu klein sind, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen. Um die Aussagekraft des Chi-Quadrat-Tests zu verbessern, wäre es erforderlich, in jedem Zeitraum eine größere Kontrollgruppe aus Patienten ohne Kurzatmigkeit einzubeziehen.

Zudem ist auch in Betracht zu ziehen, dass ein Confounding vorliegt, das heißt möglicherweise wird der Zusammenhang zwischen Kurzatmigkeit und Ergebnis der Spirometrie von einer Drittvariable verzerrt oder verfälscht. Mögliche Confounder sind beispielsweise Übergewicht oder mangelnde Mitarbeit.

In unserem Patientenkollektiv ist der Anteil übergewichtiger Patienten in der Gruppe der Kurzatmigen mit 56,8 % höher als in der Kontrollgruppe mit 48,4 %. Insbesondere der Anteil an Patienten mit mindestens einer Adipositas Grad I ist in der Gruppe der Kurzatmigen größer, während in der Kontrollgruppe mehr Patienten nur ein moderates Übergewicht mit einem BMI unter 30 kg/m² aufweisen.

Eine Studie von Salome et al. zur Physiologie von Übergewicht und den Effekten auf die Lungenfunktion kommt zu dem Ergebnis, dass durch Fettleibigkeit die funktionelle Residualkapazität verringert ist und die spirometrischen Variablen proportional zum Lungenvolumen abnehmen, jedoch auch bei extrem adipösen Personen selten unter dem Normbereich liegen.⁶⁴ Eine weitere Studie von Dixon und Peters zu den Effekten von Übergewicht auf die Lungenfunktion beschreibt ebenfalls eine signifikante Reduktion der funktionellen Residualkapazität und des expiratorischen Reservevolumens.⁶⁵ Die dynamischen Lungenfunktionsparameter FEV1 und FVC sind leicht reduziert bei Übergewicht, die FEV1/FVC-Ratio bleibt jedoch unbeeinträchtigt.⁶⁵ Die Literatur zeigt also, dass Übergewicht nicht die Ursache für die auffälligen Spirometrien zu sein scheint, da die dynamischen Lungenparameter weitestgehend unbeeinflusst bleiben.

Mangelnde Mitarbeit seitens der Patienten könnte eine weitere mögliche Ursache für die auffälligen Spirometrien beziehungsweise ein Confounder sein. Eventuell haben die Patienten mit Dyspnoe weniger Compliance gezeigt als die nicht kurzatmigen Patienten. Die schlechtere Mitarbeit könnte auch an einer vorhandenen Fatigue liegen, da Fatigue und Dyspnoe bei Post-COVID-Patienten miteinander assoziiert sind.⁶⁶ Ob dies der Fall ist, lässt sich nicht nachvollziehen, da eine Fatigue-Symptomatik nicht abgefragt wurde.

Des Weiteren ist zu kritisieren, dass die Korrelation auf den Ergebnissen von einer Spirometrie basieren, die fehleranfällig ist und für eine bessere Validität eigentlich wiederholt werden sollte.

5.1.5. Prädiktoren und mögliche Ursachen für die persistierende Kurzatmigkeit bei unseren Patienten

Die in Kapitel 5.1.2. schon erwähnte schwedische Studie von Kisiel et al. untersucht unter anderem Prädiktoren für persistierende Post-COVID-Symptome 12 Monate nach Infektion bei nicht-hospitalisierten Patienten. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass ein BMI über 25 kg/m² ein signifikanter Prädiktor für persistierende Symptome darstellt.⁶⁷

Weitere Prädiktoren für persistierende Symptome waren arterielle Hypertonie, chronische Schmerzen und sieben oder mehr Symptome bei der Akutinfektion mit COVID-19.⁶⁷ Auch Menschen mit niedrigem Fitnesslevel vor der COVID-Infektion schienen ein erhöhtes Risiko für persistierende Symptome zu haben.⁶⁷

Eine große Querschnittsstudie von Smith et al., bei der 1553 Patienten mit Post-COVID eingeschlossen wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Dyspnoe eher weiblich sind, einen höheren BMI aufweisen, eher ein Asthma bronchiale in der Vorgeschichte haben sowie ein größerer Abstand zur Akutinfektion besteht.⁶⁶ Vor allem Fatigue stellt in der Studie einen starken Prädiktor für Dyspnoe dar und ist assoziiert mit einem höheren BMI sowie keiner Hospitalisierung bei der Akutinfektion.⁶⁶ Bei unserem Patientenkollektiv ist der Anteil weiblicher Probanden mit 63,7% größer, wobei kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Kurzatmigen- und Kontrollgruppe besteht.

Auch beim Vergleich des mittleren BMIs besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings ist der Gesamtanteil an übergewichtigen Patienten in der Gruppe der Kurzatmigen mit 56,8% gegenüber 48,4% in der Kontrollgruppe größer. Passend zu den Studienergebnissen zu den Prädiktoren für eine persistierende Dyspnoe-Symptomatik könnte auch bei unserer Studie ein höheres Übergewicht mit der Persistenz der Dyspnoe-Symptomatik assoziiert sein.

Des Weiteren scheint Rauchen laut einer umfassenden Literaturanalyse von Trofor et al. relativ stark mit Dyspnoe bei Post-COVID assoziiert zu sein.⁶⁸ In unserem Patientenkollektiv besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied beim Rauchverhalten zwischen den kurzatmigen Patienten und der Kontrollgruppe.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Kurzatmigen- und der Kontrollgruppe zeigt sich bei der Verteilung der respiratorischen Vorerkrankungen, insbesondere Asthma bronchiale, das in der Kurzatmigen-Gruppe signifikant häufiger auftritt. Zudem liegen bei 22,2% aller Patienten mit Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie ein Asthma bronchiale vor. Möglicherweise führt die Infektion mit SARS-CoV-2 zu einer Verschlechterung eines bestehenden Asthma bronchiale und verursacht dadurch die anhaltenden Dyspnoe-Beschwerden im Rahmen von Post-COVID. Die überwiegend obstruktiven Muster in den Spirometrie-Ergebnissen unterstützen diese Hypothese.

Eine umfangreiche Beobachtungsstudie von Wang et al. zu post-akuten respiratorischen COVID-19-Symptomen bei Asthma bronchiale zeigt, dass Patienten mit Asthma bronchiale, die während der akuten COVID-19-Infektion nicht-hospitalisiert waren, ein erhöhtes Risiko für Husten, abnormale Atmung und ein breiteres Spektrum von Atemwegserkrankungen haben.

⁵² Eine große Metaanalyse von Tsampasian et al., in der insgesamt 639 397 Patienten aus 13 Studien untersucht wurden, ergab, dass Asthma bronchiale mit einem signifikant erhöhten Risiko, ein Post-COVID-Syndrom zu entwickeln, assoziiert ist.³²

Die Studie von Tsampasian et al. bezieht sich jedoch nicht spezifisch auf Dyspnoe-Beschwerden, sondern allgemein auf den Post-COVID-Symptomkomplex.

Hedberg et al. untersucht in einer großen Kohortenstudie in Schweden unter anderem die mit Post-COVID-Symptomen assoziierten Risikofaktoren. Auch in dieser Studie zeigt sich, dass eine Vorerkrankung mit Asthma bronchiale mit dem Auftreten von Post-COVID assoziiert ist. Laut der Studie ist diese Assoziation bei während der akuten COVID-19-Infektion nicht-hospitalisierten Patienten stärker als bei initial hospitalisierten Patienten.⁶⁹

Die Studienlage zeigt also, dass Asthma bronchiale die Entwicklung von Post-COVID-Symptomen zu begünstigen scheint.

Ob Asthma speziell mit der Dyspnoe-Symptomatik assoziiert ist, wird in den Studien nicht gezeigt. Auch die Frage, ob sich ein bestehendes Asthma bronchiale durch die COVID-Infektion verschlechtern kann, bleibt bei der aktuellen Studienlage nicht restlich geklärt, auch wenn es Hinweise darauf gibt. Zu diesen Fragestellungen sind weitere Studien nötig.

5.1.6. Bewertung der weiterführenden Untersuchungen (Bodyplethysmographie, Diffusionskapazitätsmessung)

Die Bodyplethysmographie wurde, wie schon im Ergebnisteil erläutert, aufgrund mangelnder Organisation, mangelnder Bereitschaft der Patienten und erhöhtem zusätzlichen Aufwand nur bei 16 Patienten durchgeführt.

Ein Vorteil der bodyplethysmographischen Untersuchung gegenüber der Spirometrie besteht in der geringeren Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten. Zudem kann eine restriktive

Lungenerkrankung nicht mit der Spirometrie allein festgestellt werden, da für die Diagnose die totale Lungenkapazität benötigt wird, die man mit der Bodyplethysmographie ermitteln kann.⁴⁵ In der Spirometrie wurden n=6 mögliche Restriktionen festgestellt, von denen aus oben genannten Gründen nur einmal eine weiterführende Untersuchung durchgeführt wurde. In diesem Fall bestätigte sich die Restriktion, was ein positives Licht auf die Validität der vorher durchgeführten Spirometrie wirft. Ob die anderen n=5 möglichen Restriktionen ebenso in der Bodyplethysmographie bestätigt werden können, bleibt spekulativ.

Weiterhin erwähnenswert ist, dass alle in der Bodyplethysmographie festgestellten Obstruktionen nicht in der Spirometrie gezeigt werden konnten. Daraus könnte man folgern, dass die Bodyplethysmographie aufgrund ihrer geringeren Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten und ihren robusteren Kenngrößen vorhandene obstruktive Problematiken aufdeckt, die in der Spirometrie nicht nachweisbar sind.

Für die Feststellung einer obstruktiven Veränderung wurde die Erhöhung des spezifischen effektiven Atemwegswiderstandes (im Folgenden abgekürzt mit sReff) beurteilt.

In der Literatur sind nur wenige Sollwerte für den sReff zu finden. Criée et al. empfehlen in Anlehnung an die von Matthys et al. etablierten Sollwerte folgende Einteilung: Ab einem sReff von 1,2 kPa x s leichtgradige obstruktive Ventilationsstörung, ab 2,0 mittelgradig und über 4,0 hochgradig.⁷⁰ Allerdings merken Criée et al. an, dass der Schweregrad der Widerstandserhöhung nicht einfach mit dem Schweregrad einer obstruktiven Erkrankung gleichgesetzt werden darf.⁷⁰ Bei unserem Patientenkollektiv lagen alle erhöhten Werte von sReff unter 2,0 kPa x s, also entsprechend einer leichtgradigen obstruktiven Ventilationsstörung.

Bei der Untersuchung der Diffusionskapazität waren n=8 der 16 Messungen (50%) pathologisch.

Interessant ist hierbei, dass alle Patienten mit einer mild erniedrigten Diffusionskapazität (n=5) eine unauffällige Spirometrie hatten.

Dass eine erniedrigte Diffusionskapazität eine der häufigsten Auffälligkeiten bei der Betrachtung der Lungenfunktion bei Post-COVID ist, zeigt beispielsweise ein systematisches Review von Jennings et al., bei dem eine von der Norm abweichende Diffusionskapazität mit einer Häufigkeit von 11% bei Post-COVID-Patienten angegeben wird.³⁵

Die Ergebnisse einer Studie von Van Willigen et al., die die Lungenfunktion bei Patienten nach COVID-19 unterschiedlichen Schweregrads untersucht, deuten sogar darauf hin, dass bei einem Viertel der Patienten 12 Monate nach der Akutinfektion die Diffusionskapazität immer noch beeinträchtigt ist.⁷¹ Eine abnorme Diffusionskapazität konnte dabei vor allem bei Patienten mit mittlerem bis schwerem Krankheitsgrad festgestellt werden.⁷¹

Auch die an anderer Stelle schon erwähnte Metaanalyse von Torres-Castro et al. kommt zu dem Ergebnis, dass eine veränderter Diffusionskapazität vor allem bei Patienten mit initial schwerem Krankheitsverlauf vorkommt.³³

Zur Interpretation der Diffusionskapazität muss diese immer in Verbindung mit den Ergebnissen der anderen Lungenfunktionsuntersuchungen betrachtet werden.⁴⁶

Analysiert man die n=11 Patienten, die bei subjektiver Kurzatmigkeit und unauffälliger Spirometrie eine weiterführende Untersuchung bekommen haben, wurden bei n=10 eine Auffälligkeit in der Bodyplethysmographie oder Diffusionskapazität festgestellt. Nur bei n=1 konnten keinerlei auffällige Veränderungen gefunden werden.

Dies unterstützt die These, dass das subjektive Gefühl der Kurzatmigkeit bei Post-COVID-Patienten durch erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik objektiv messbar ist. Um diese Annahme weiter zu überprüfen und aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Patientengruppe erforderlich, bei der sowohl Bodyplethysmographie als auch Diffusionskapazitätsmessungen durchgeführt werden.

Vor allem sind Studien erforderlich, die sich gezielt auf Patienten mit einem anfänglich milden Krankheitsverlauf konzentrieren, da die Datenlage in diesem Bereich bislang sehr begrenzt ist.

5.2. Stärken der Studie

Eine Stärke der Studie ist die Größe des Patientenkollektivs und die Auswahl von Patienten mit ausschließlich mildem Akutverlauf, welche in der Literatur unterrepräsentiert sind.

Zudem wurden unter anderem Patienten über ein Jahr nach der Akutinfektion mit COVID-19 rekrutiert, was ebenfalls selten in der Literatur vorkommt.

Die Spirometrie wurde konsequent bei allen Patienten durchgeführt, wodurch sich eine aussagekräftige große Datenmenge ergibt. Die anthropometrischen Daten von Kurzatmigen und Kontrollgruppe weisen bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, mittlerem BMI und Rauchverhalten keine signifikanten Unterschiede auf, weshalb die beiden Gruppen gut vergleichbar sind.

Im Verlauf der Studie, vom Übergang der Pilotphase zur Hauptstudie, wurde ein Diagnostikbaum entwickelt, der ein strukturiertes Vorgehen zur Abklärung von Kurzatmigkeit bei Post-COVID ermöglicht. Dieses Werkzeug bietet einen praktikablen diagnostischen Pfad, der potenziell in den klinischen Alltag integriert werden kann.

5.3. Allgemeine Limitationen der Studie

Eine wesentliche Einschränkung der Studie liegt in der Heterogenität der Untersuchungszeitpunkte nach überstandener COVID-19-Infektion. Diese verringert die

Vergleichbarkeit der Ergebnisse und mindert die statistische Aussagekraft der analysierten Korrelation zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie.

Zudem ist die Spirometrie stark Untersucher- und mitarbeiterabhängig. Durch unzureichend durchgeführte Messungen könnten möglicherweise falsche Ergebnisse abgeleitet worden sein. Zwar kann die Bodyplethysmographie diese Mängel durch seine mitarbeiterunabhängigere Messmethode wieder abfangen, jedoch wurde diese in unserer Studie aufgrund mangelnder Organisationsmöglichkeiten und Bereitschaft der Patienten nur bei einem kleinen Teil durchgeführt. Ebenso verhält es sich mit der Messung der Diffusionskapazität. Die Ergebnisse der durchgeführten 16 Messungen sind zwar interessant, ermöglichen aber allenfalls spekulative Einschätzungen in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv.

Des Weiteren limitiert das besondere Design der Studie die Möglichkeit einer strukturierten Auswertung und Vergleichbarkeit der Daten. Bei den meisten Studien wird vorher eine klare Vorgehensweise und Ziele definiert, bevor die Datenerhebung beginnt. In dieser Studie wurden jedoch während der schon laufenden Datenerhebung Untersuchungen und Fragebögen hinzugenommen. Dadurch wird eine strukturierte Auswertung und Vergleichbarkeit der einzelnen Patientendaten erschwert. Auch wurde vorher nicht festgelegt, wie groß die Kontrollgruppe der nicht-kurzatmigen Post-COVID Patienten sein muss, um diese sinnvoll mit der Gruppe der Kurzatmigen vergleichen zu können. Die Kontrollgruppe der Studie ist deutlich kleiner als die Gruppe der Kurzatmigen, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

Zudem wurden relevante Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale nicht ausgeschlossen, weshalb anzunehmen ist, dass diese die von der Norm abweichenden Lungenfunktionsuntersuchungen mit beeinflussen oder sogar verursachen.

5.4. Fazit und Ausblick

Post-COVID-Symptome sind ein weltweit relevantes Problem, was sicherlich auch in Zukunft eine Rolle spielen wird.

Diese Arbeit zeigt die Relevanz von Kurzatmigkeits-Beschwerden bei Post-COVID und wie diese mit Hilfe von Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung bei einem Teil der Patienten objektiviert werden können.

Durch die Untersuchung von Patienten mit ausschließlich mildem Akutverlauf der COVID-Infektion wurde eine Patientenkollektiv untersucht, welches in der aktuellen Literatur unterrepräsentiert ist. Die Ergebnisse aus der Untersuchung der n=201 Spirometrien sind mit der Obstruktion als häufigste pathologische Veränderung im Vergleich mit der Literatur eher ungewöhnlich. Allerdings beziehen sich viele Studien auf initial hospitalisierte Patienten oder gemischte Kohorten, weshalb die Ergebnisse eine wichtige Ergänzung für die vorhandene Literatur sind.

Zudem scheint es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie zu geben. Inwiefern dieser Zusammenhang kausal ist, bleibt unklar und muss kritisch betrachtet werden. Um die Aussagekraft des Zusammenhangs zu stärken und weiter zu belegen, sind weitere Studien mit einer größeren Kontrollgruppe nötig.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass weiterführende Untersuchungen im Sinne von Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringen. Eine mild erniedrigte Diffusionskapazität und/oder ein erhöhter spezifischer Atemwegswiderstand in der Bodyplethysmographie scheinen bei subjektiver Kurzatmigkeit und unauffälliger Spirometrie in der Mehrheit der untersuchten Fälle die einzigen Auffälligkeiten zu sein. In dieser Arbeit wurde jedoch nur bei einem kleinen Teil des Patientenkollektivs mit Kurzatmigkeit und unauffälliger Spirometrie eine weiterführende Untersuchung durchgeführt. Weitere Studien mit mehr Patienten, auf die diese Kriterien zutreffen (initial milder Verlauf der COVID-Infektion, Post-COVID diagnostiziert, subjektive Kurzatmigkeit bei unauffälliger Spirometrie) sind notwendig. Bei einer großen Gruppe mit diesen Einschlusskriterien sollte dann eine Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsmessung durchgeführt werden, um mehr Erkenntnisse zu der Relevanz von weiterführenden Lungenfunktionsuntersuchungen zu gewinnen.

Ebenfalls Gegenstand weiterer Forschung könnte die Rolle von Asthma bronchiale bei Post-COVID-Kurzatmigkeit sein. Entsprechende mögliche Fragestellungen sind hierbei, ob sich das Asthma bronchiale durch die SARS-CoV-2 Infektion verschlechtert und ob Asthma bronchiale insbesondere mit einer höheren Prävalenz von Dyspnoe im Rahmen von einer Post-COVID-Erkrankung assoziiert ist.

Im Rahmen dieses Projekts wurde außerdem ein diagnostischer Pfad herausgearbeitet, anhand dessen ein Patient, welcher mit Dyspnoe-Beschwerden in eine Post-COVID-Sprechstunde kommt, weiter abgeklärt werden kann. Dieser Pfad kann als Vorlage dienen, wie mit solchen Patienten vorgegangen werden sollte, um die Kurzatmigkeitssymptomatik möglichst umfassend abzuklären. Der Pfad gibt allerdings nur diagnostische Schritte vor, ohne therapeutische Konsequenz. Therapiemöglichkeiten bei Post-COVID-Patienten mit auffälliger Lungenfunktionsuntersuchung sind Gegenstand anderer Studien und bedürfen ebenfalls weiterer Forschung.

Die Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Kurzatmigkeit bei Post-COVID sowie zur Bedeutung von Lungenfunktionsuntersuchungen in diesem Zusammenhang. Diese Arbeit liefert neue Erkenntnisse und Impulse für die bislang in der Literatur unterrepräsentierten Patienten mit mildem Verlauf der Akutinfektion. Bei Patienten mit auffälligen Lungenfunktionsbefunden sind Folgeuntersuchungen erforderlich, um zu klären, ob die Auffälligkeiten langfristig reversibel sind oder auf eine dauerhafte Pathologie hinweisen.

Der langfristige Verlauf von Dyspnoe im Zusammenhang mit Post-COVID wird in Zukunft sicherlich Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein.

Zusammenfassend sollten zukünftige Studien anknüpfend an diese Arbeit folgende Fragen adressieren: (i) Überprüfung des statistischen Zusammenhangs zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie mit Generierung einer ausreichend großen Kontrollgruppe

(ii) Überprüfung der Relevanz von weiterführenden Lungenfunktionsuntersuchungen bei Post-COVID-Patienten mit subjektiver Kurzatmigkeit, unauffälliger Spirometrie und initial mildem Verlauf der COVID-Infektion anhand einer ausreichend großen Kohorte (iii) Untersuchung des Einflusses von Asthma bronchiale auf die Post-COVID-Kurzatmigkeit und (iv) Untersuchung des langfristigen Verlaufs von Dyspnoe im Rahmen von Post-COVID.

|
|

6. Literaturverzeichnis

1. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 2021;(113):693-704.
2. Liu J, Xie W, Wang Y, et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *Int J Surg*. 2020;81. doi:10.1016/j.ijssu.2020.07.032
3. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Published online 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
4. Jennifer M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;323(13):2020-2023.
5. Lucas C, Klein J, Silva J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. 2020;588(December). doi:10.1038/s41586-020-2700-3
6. Hu B. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. 2019;(December). doi:10.1038/s41579-020-00459-7
7. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 2022: STIKO 20. Aktualisierung der COVID-19 Impfeempfehlung. Published online 2022. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/21/Art_01.html (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
8. Hassine IH. Covid - 19 vaccines and variants of concern: A review. 2022;(October 2021):1-16. doi:10.1002/rmv.2313
9. Robert Koch Institut. COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ). Published online 2024. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html> (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
10. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332). doi:10.1016/S0140-6736(22)00462-7
11. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 39/2024 COVID-19-, Influenza- und RSV-Ausbrüche in der Saison 2023/24. Published online 2024. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/39_24.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
12. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
13. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. Published online 2023. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> (zuletzt abgerufen am

20.11.2024)

14. Koczulla A, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, et al. S1-Leitlinie Post-COVID / Long-COVID. Published online 2021.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
16. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270). doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(6). doi:10.1001/jama.2020.12603
18. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4). doi:10.7326/M20-5661
19. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1). doi:10.1002/jmv.27309
20. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7). doi:10.1016/j.cmi.2021.03.012
21. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur*. 2021;6. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100122
22. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4). doi:10.1183/23120541.00542-2020
23. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract*. 2022;39(1). doi:10.1093/fampra/cmab076
24. Peghin M, Palese A, Venturini M, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10). doi:10.1016/j.cmi.2021.05.033
25. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(5). doi:10.1016/j.cmi.2022.01.014
26. Montani D, Savale L, Noel N, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163). doi:10.1183/16000617.0185-2021
27. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory

- outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. Published online May 2021. doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
28. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302). doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
 29. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851). doi:10.1038/s41586-021-03207-w
 30. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7). doi:10.1038/s41591-020-0968-3
 31. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9). doi:10.1093/infdis/jiac136
 32. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6). doi:10.1001/jamainternmed.2023.0750
 33. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4). doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
 34. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3). doi:10.1016/j.jinf.2021.01.004
 35. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute covid-19: Ongoing symptomatic phase vs. post-covid-19 syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(24). doi:10.3390/jcm10245913
 36. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl)*. 2021;53(10). doi:10.1080/23744235.2021.1924397
 37. del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, López-de-Uralde-Villanueva I. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: Randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med*. 2023;66(1). doi:10.1016/j.rehab.2022.101709
 38. Jimeno-Almazán A, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, et al. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and selfmanagement recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *J*

- Appl Physiol.* 2023;134(1). doi:10.1152/jappphysiol.00489.2022
39. Criée C-P, Baur X, Berdel D, et al. AWMF Leitlinie Spirometrie. Published online 2014:1-34. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
 40. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
 41. Frey I, Berg A, Grathwohl DK, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Soz Präventivmed.* 1999;44(2). doi:10.1007/BF01667127
 42. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93(3). doi:10.1378/chest.93.3.580
 43. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23). doi:10.1161/JAHA.119.014240
 44. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, et al. Multidimensional dyspnea profile: An instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J.* 2015;45(6). doi:10.1183/09031936.00038914
 45. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Respir Med.* 2011;105(7). doi:10.1016/j.rmed.2011.02.006
 46. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37(3):159-166. doi:10.1007/s12016-009-8125-2
 47. Rassouli F, Thurnheer R. Spiroergometrie – Indikation, Durchführung und Interpretation. *Swiss Med Forum – Schweizerisches Medizin-Forum.* 2015;15(1415). doi:10.4414/smf.2015.02227
 48. Pino RM, Singh J. Appropriate Clinical Use of Lactate Measurements. *Anesthesiology.* 2021;134(4). doi:10.1097/ALN.0000000000003655
 49. Whipp B. The peak versus maximum oxygen uptake issue. *CpxinternationalCom.* Published online 2010:1-10. http://www.cpxinternational.com/attachments/028_BJW_Vo2_Peak_vs_Max_final_2.pdf (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
 50. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19. *Chest.* Published online 2021. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010
 51. Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Med Clin (Barc).* Published online 2021. doi:10.1016/j.medcli.2021.07.007
 52. WHO. Obesity and overweight. Published online 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)

53. Packungsjahr. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Packungsjahr>
54. Morris ZQ, Coz A, Starosta D. An isolated reduction of the FEV3/FVC ratio is an indicator of mild lung injury. *Chest*. 2013;144(4). doi:10.1378/chest.12-2816
55. Modi P, Cascella M. *Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide.*; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310609> (zuletzt abgerufen am 20.11.2024)
56. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1P3). doi:10.1016/j.jfma.2018.06.018
57. Zheng B, Daines L, Han Q, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166). doi:10.1183/16000617.0071-2022
58. Hamdy RM, Abdelaziz OH, Shamseldain HE, Eltrawy HH. Functional outcomes in post Covid-19 patients with persistent dyspnea: multidisciplinary approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(6). doi:10.1007/s10554-023-02819-9
59. Beaudry RI, Brotto AR, Varughese RA, et al. Persistent dyspnea after COVID-19 is not related to cardiopulmonary impairment; a cross-sectional study of persistently dyspneic COVID-19, non-dyspneic COVID-19 and controls. *Front Physiol*. 2022;13. doi:10.3389/fphys.2022.917886
60. Grewal JS, Carlsten C, Johnston JC, Shah AS, Wong AW, Ryerson CJ. Post-COVID dyspnea: prevalence, predictors, and outcomes in a longitudinal, prospective cohort. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1). doi:10.1186/s12890-023-02376-w
61. Chai CS, Bin Ibrahim MA, Binti Azhar NA, et al. Post-discharge spirometry evaluation in patients recovering from moderate-to-critical COVID-19: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14(1):1-13. doi:10.1038/s41598-024-67536-2
62. Lam GY, Befus AD, Damant RW, et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir Res*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12931-021-01814-9
63. Eksombatchai D, Wongsinin T, Phongnarudech T, Thammavaranucupt K, Amornputtisathaporn N, Sungkanuparph S. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(9 September). doi:10.1371/journal.pone.0257040
64. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206-211. doi:10.1152/japplphysiol.00694.2009
65. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9). doi:10.1080/17476348.2018.1506331
66. Smith MP, Sharpe H, Damant RW, et al. Factors associated with phenotypes of

- dyspnea in post-COVID-19 condition: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14(1):1-7. doi:10.1038/s41598-024-64370-4
67. Kisiel MA, Janols H, Nordqvist T, et al. Predictors of post-COVID-19 and the impact of persistent symptoms in non-hospitalized patients 12 months after COVID-19, with a focus on work ability. *Ups J Med Sci*. 2022;127. doi:10.48101/ujms.v127.8794
 68. Trofor AC, Robu Popa D, Melinte OE, et al. Looking at the Data on Smoking and Post-COVID-19 Syndrome—A Literature Review. *J Pers Med*. 2024;14(1). doi:10.3390/jpm14010097
 69. Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J, et al. Post COVID-19 condition diagnosis: A population-based cohort study of occurrence, associated factors, and healthcare use by severity of acute infection. *J Intern Med*. 2023;293(2). doi:10.1111/joim.13584
 70. Criée C-P et al. *Empfehlungen Der Deutschen Atemwegsliga Und Der Deutschen Gesellschaft Für Pneumologie Und Beatmungsmedizin Zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie).*; 2009.
 71. Van Willigen HDG, Wynberg E, Verveen A, et al. One-fourth of COVID-19 patients have an impaired pulmonary function after 12 months of disease onset. *PLoS One*. 2023;18(9 September). doi:10.1371/journal.pone.0290893

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perzentilen und Z-Score von FEV1.....	22
Abbildung 2: Algorithmus zur Auswertung von Lungenfunktionsparametern.....	23
Abbildung 3: Diagnostikbaum.....	25
Abbildung 4: Studiendesign.....	27
Abbildung 5: Verteilung der Zeiträume T.....	37
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Anteils an kurzatmigen Patienten	38
Abbildung 7: Algorithmus zur Auswertung der Spirometrie-Ergebnisse	39
Abbildung 8: Auswertung der Bodyplethysmographien.....	41
Abbildung 9: Kombinierte Auswertung der Spirometrie und Bodyplethysmographie.....	42
Abbildung 10: Weiterführende Lungenfunktionsuntersuchungen bei den kurzatmigen Patienten.....	44

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 2: Rauchverhalten des Patientenkollektivs.....	31
Tabelle 3: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 4: Eingenommene Medikamente des Patientenkollektivs.....	33
Tabelle 5: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Kurzatmigen und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 6: mMRC-Skala mit Antworten des Patientenkollektivs	36
Tabelle 7: NYHA-Stadien mit Antworten des Patientenkollektivs.....	36
Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test zur Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen Kurzatmigkeit und auffälliger Spirometrie.....	40
Tabelle 9: Einteilung der Diffusionskapazität in Schweregrade, in Anlehnung an Modi et al....	43