

Aus der Klinik III für Innere Medizin – Allgemeine und interventionelle Kardiologie,
Elektrophysiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Stephan Baldus

Durchgeführt im:

MVZ Franzen Institut
Direktor: Prof. Dr. Damian Franzen

Lungenfunktionsstörungen drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion

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

vorgelegt von
Philipp Christoph Weißmann

promoviert am 24. Oktober 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. D. Franzen
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. K. A. Höpker

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 dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im MVZ Franzen Institut von Herrn Professor Dr. Franzen und seinen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen erhoben und mir anschließend zur Verfügung gestellt. Das Konzept der Dissertation, die Aufbereitung der Daten und deren Auswertung wurden von mir persönlich erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 29.04.2025

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre in dieser Form nicht entstanden ohne die Unterstützung einer Reihe von Personen.

An erster Stelle gebührt mein größter Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Damian Franzen, der mich mit seiner fachlichen Expertise und seiner Begeisterung für Forschung nicht nur auf dem gesamten Weg maßgeblich unterstützt, sondern auch inspiriert hat.

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Team des MVZ Franzen Institut danken. Der kollegiale und freundschaftliche Austausch, die einzigartigen wissenschaftlichen Gegebenheiten und die Nutzung der Ressourcen waren fundamental für den Erfolg dieser Arbeit.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank auch meiner Familie. Ihre Ermutigung und Zuversicht haben in allen Phasen dieser Arbeit zum Gelingen beigetragen.

Für Peter, Elke, Sophie, Vera
Für Damian

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. SARS-CoV-2	10
2.1.1. Entstehung	10
2.1.2. Ausbreitung	10
2.2. Manifestationen	12
2.2.1. Allgemein	12
2.2.2. Long- und Post-COVID	13
2.3. Lungenspezifische COVID-Symptome	15
2.4. Zielsetzung der Arbeit	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1. Studiendesign	17
3.2. Rekrutierung der Kohorte	18
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.4. Studiendokumentationsbogen	19
3.5. Statistische Auswertung	20
3.6. Ethikvotum	21
3.7. Lungenfunktionsdiagnostik	21
3.8. Relevante Lungenfunktionsparameter	21
4. ERGEBNISSE	23
4.1. Patientenkollektiv	23
4.1.1. Geschlecht	23
4.1.2. Alter	24
4.1.3. Body-Mass-Index	25
4.1.4. Subgruppen und weitere Charakteristika	26
4.2. Lungenfunktionswerte drei und sechs Monat nach SARS-CoV-2 Infektion	26
4.3. Forcierte Vitalkapazität (FVC)	27
4.3.1. FVC der gesamten Kohorte	27
4.3.2. FVC nach Subgruppen	29
4.3.3. FVC nach Korrelationsanalyse	32

4.4. Einsekundenkapazität (FEV1)	34
4.4.1. FEV1 der gesamten Kohorte	34
4.4.2. FEV1 nach Subgruppen	36
4.4.3. FEV1 nach Korrelationsanalyse	39
4.5. Altersbedingte relative Einsekundenkapazität (rFEV1)	40
4.5.1. rFEV1 der gesamten Kohorte	41
4.5.2. rFEV1 nach Subgruppen	43
4.5.3. rFEV1 nach Korrelationsanalyse	45
4.6. Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25-75% der FVC (FEF25-75%)	45
4.6.1. FEF25-75% der gesamten Kohorte	45
4.6.2. FEF25-75% nach Subgruppen	47
4.6.3. FEF25-75% nach Korrelationsanalyse	49
4.7. Totale Lungenkapazität (TLC)	51
4.7.1. TLC der gesamten Kohorte	51
4.7.2. TLC nach Subgruppen	53
4.7.3. TLC nach Korrelationsanalyse	57
4.8. Transferfaktor (DLCO)	59
4.8.1. DLCO der gesamten Kohorte	59
4.8.2. DLCO nach Subgruppen	61
4.8.3. DLCO nach Korrelationsanalyse	64
4.9. Transferkoeffizient (KCO)	66
4.9.1. KCO der gesamten Kohorte	66
4.9.2. KCO nach Subgruppen	68
4.9.3. KCO nach Korrelationsanalyse	71
5. DISKUSSION	74
5.1. Ausgangssituation und zentrale Erkenntnis	74
5.2. Einfluss einer SARS-CoV-2 Infektion auf Lungenfunktionsparameter	75
5.3. Entwicklung relevanter Lungenfunktionsparameter nach 6 Monaten	77
5.4. Stärken und Limitierungen der Studie	80
6. LITERATURVERZEICHNIS	81
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	88

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Maß-Index
BPTS	Body Temperature and Ambient Pressure, Fully Saturated
CCS	Chronic Coronavirus Disease Syndrome
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid, Transferfaktor
DLCO/VA	Transferkoeffizient der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
Engl	Englisch
FEF25-75%	Forcierter mittlerer expiratorischer Fluss zwischen 25-75% der Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Relative Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HCoV	Humane Coronaviren
HKU1	Humanes Coronavirus HKU1
ICU	Intensiv Care Unit
KCO	Transferkoeffizient der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
LLN	Lower Limit of Normal
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSP	Non-specific-pattern
OC43	Human Coronavirus OC43
PACS	Post Acute Coronavirus Disease 2019 Syndrome
PASC	Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection
PCC	Post Coronavirus Disease Conditions
PCR	Polymerase Chain Reaction
r	Effektstärke Cohen's d
rFEV1	Relative Einsekundenkapazität

RV	Residualvolumen
SARI	Schwere akute respiratorische Infektion
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SD	Standardabweichung
Sig	Signifikanz
SPSS	Statistical Package for Social Science
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Transferfaktor der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
ULL	Upper Limit of Normal
VA	Alveolarvolumen
VC	Vitalkapazität

1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden bei 107 Probandinnen und Probanden monozentrisch Lungenfunktionsuntersuchungen drei und sechs Monate nach einer SARS-CoV-2 Infektion im Zeitraum von 2020 bis 2022 durchgeführt. Ziel dieser Studie war der Vergleich von messbaren Lungenfunktions- und Diffusionsparameter mittels Messwiederholungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach SARS-CoV-2 Infektion und Korrelationen zur Schwere der Infektion herzustellen. Erhobene Lungenfunktions- und Diffusionsparameter sind die forcierte Vitalkapazität, die Einsekundenkapazität, die relative Einsekundenkapazität, der forcierte expiratorische Fluss zwischen 25-75% der FVC, die totale Lungenkapazität, der Transferfaktor und der Transferkoeffizient. Dazu wurde die gesamte Kohorte in drei Subgruppen unterteilt. Subgruppe 1 mit asymptomatischem oder mildem Verlauf, Subgruppe 2 mit mittelschwerem Verlauf und Subgruppe 3 mit schwerem Verlauf. In dieser Studie ließen sich über die gesamte Kohorte restriktive Lungenfunktionsstörungen und Diffusionsstörungen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 detektieren, die sich im Verlauf von drei und sechs Monaten verbesserten respektive normalisierten.

Die Betrachtung nach Subgruppen zeigte ein sehr viel differenzierteres Analyseergebnis. Bei den Probandinnen und Probanden in Subgruppe 3, die den schwersten Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, ließen sich zum Zeitpunkt der dreimonatigen Verlaufskontrolle auch schwere und mittelschwere restriktive Ventilationsstörungen detektieren. Bei denjenigen mit mildem oder moderatem Verlauf einer COVID-19 Erkrankung wurden ausschließlich milde restriktive Lungenfunktionsstörungen beobachtet. Nach sechs Monaten konnte eine signifikante Verbesserung als auch in Teilen eine Normalisierung der Lungenfunktionsparameter und damit der restriktiven Lungenfunktionsstörung gezeigt werden. Insbesondere wurde diese Entwicklung in Subgruppe 3 beobachtet, bei der nach sechs Monaten keine schweren, sondern ausschließlich nur noch mittelschwere und milde restriktive Ventilationsstörungen detektiert wurden. Die Diffusionsanalyse zeigte eine Einschränkung der Diffusionskapazität der Lunge über alle Subgruppen. Diese war bei der Kohorte mit schwerem Verlauf am deutlichsten. Zugleich war der DLCO der pathologischste Parameter dieser Studie über alle Subgruppen. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Diffusion von drei zu sechs Monaten zeigte sich derweil in allen 3 Subgruppen nicht. Die Auswertung der Diffusionsparameter lässt schlussfolgern, dass auch sechs Monate nach SARS-2 Infektion noch Veränderungen der alveolokapillären Struktur und/oder des alveolären Lungenvolumens vorlagen.

2. Einleitung

2.1. SARS-CoV-2

2.1.1. Entstehung

Das „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2“ (SARS-CoV-2) gehört zur Gattung der Coronaviren und ist für die im zweiten Halbjahr des Jahres 2019 ausgelöste Pandemie verantwortlich. Es handelt sich dabei um ein leicht übertragbares und hochpathologisches Virus, das beim Menschen aufgetaucht ist. SARS-CoV-2 gehört zu der Gruppe der Beta-Coronaviren, genauso wie MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) als auch die als „Erkältungsviren“ bekannten humanen Coronaviren (HCoV) HKU1 und OC43. Nach der „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus“ (SARS-CoV) Epidemie 2002 und der „Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus“ (MERS-CoV) Epidemie 2012, ist SARS-CoV-2 die dritte auf den Menschen übertragbare Infektionskrankheit durch Coronaviren mit potenziell letalem Verlauf im 21. Jahrhundert.¹

Coronaviren finden sich häufig bei Säugetieren und Vögeln und sind in diesem Sinne keine Seltenheit.¹ Coronaviren verursachen unter anderem Infektionen der Atemwege und des Darms. Die durch das Virus ausgelöste Krankheit wird COVID-19 genannt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion und das Virus gelangt über Atemwege, Augen, Mund und Nase in den Körper.²

2.1.2. Ausbreitung

Ursprünglich wurden es für den Menschen als nicht stark pathogen angesehen, bis es zum Ausbruch des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) in den Jahren 2002 und 2003 kam.³ Die Todesfälle in Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion seit Dezember 2019 zeigt nachfolgende Abbildung.⁴

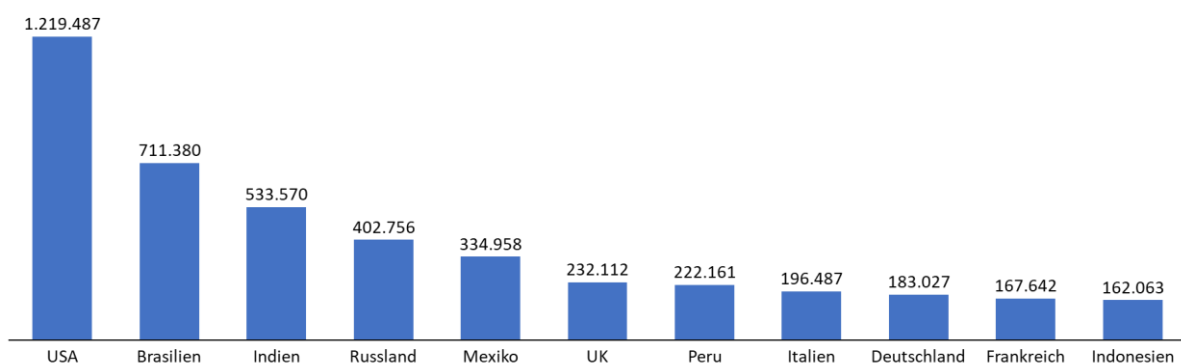


Abbildung 1: Anzahl Todesfälle in Zusammenhang mit SARS-CoV-2 seit Dezember 2019 nach Ländern (Stand: 12. April 2024)⁴

Die Vereinigten Staaten von Amerika verzeichneten die meisten im Zusammenhang mit COVID-19 stehenden Todesfälle im Zeitraum von Dezember 2019 bis April 2024. Die ersten beiden Todesfälle in Deutschland, die einer SARS-CoV-2 Infektion zugeschrieben worden sind, wurden am 9. März 2020 gemeldet. Bis zum 15. Mai 2024 verzeichnete Deutschland 183.155 Todesfälle, die im Zusammenhang mit COVID-19 standen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren in Deutschland mehr als 38,8 Millionen Infektionen gemeldet. Weltweit ist bis dato von mehr als 704 Millionen Infizierten mit SARS-CoV-2 auszugehen.⁵

Eine Betrachtung der Todesfälle in Verbindung mit COVID-19 nach Alterskategorien zeigt die nachfolgende Abbildung.⁶ Die Altersgruppe der über 60-jährigen ist dominierend. Grundsätzlich zeigt sich damit ein Zusammenhang von Mortalitätsrate und Alter zum Zeitpunkt der Infektion.

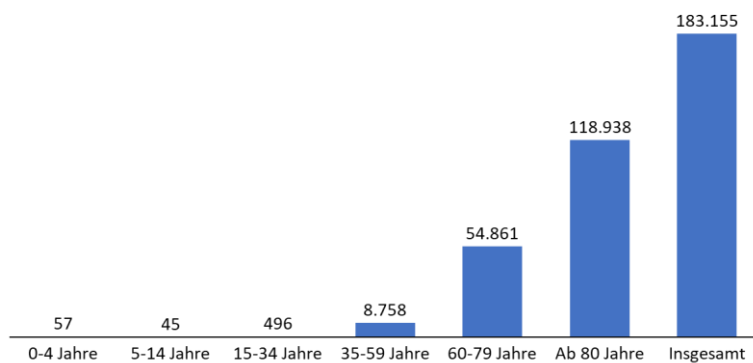


Abbildung 2: Todesfälle in Folge von COVID-19 in Deutschland nach Altersgruppen seit Dezember 2019 (Stand: 15. Mai 2024)⁶

Der geographische Ursprung von SARS-CoV-2 liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in der Provinz Hubei mit ihrer Hauptstadt Wuhan im östlichen China. Über die Ursache für den Ausbruch existieren unterschiedliche Theorien. Neben der Annahme, dass SARS-CoV-2 durch Labormanipulation eines verwandten SARS-CoV-ähnlichen Erregers entstanden ist, werden auch zwei weitere Szenarien diskutiert. Zum einen, dass auf dem Huanan Markt in Wuhan eine tierische Quelle vorhanden war. Zum anderen wird in einem weiteren Szenario darauf verwiesen, dass es auch möglich ist, dass ein Vorläufer von SARS-CoV-2 auf den Menschen übergelassen ist - zuerst unentdeckt - und später durch Anpassungen die Symptome und letztlich die Pandemie ausgelöst haben.⁷

Aufgrund der Tatsache, dass Patient 0 nicht identifiziert werden kann, lassen sich keine definitiven Aussagen treffen, auf welchem Weg die Übertragung auf den Menschen stattgefunden hat. Die plausibelste Hypothese legt eine Transmission von Fledertieren nahe - entweder als direkter natürlicher Wirt oder intermediär durch kontaminierte Erregerreservoirs.⁸

2.2. Manifestationen

2.2.1. Allgemein

SARS-CoV-2 kann sich in vielfältiger Art und Weise manifestieren. Zu nennen sind hier insbesondere:¹

- asymptomatische Infektion
- pulmonale Erkrankungen, wobei SARS-CoV-2 häufig Atemwegsinfektionen bewirkt
- neurologische Symptome und Erkrankungen wie Kopfschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und andere Beeinträchtigungen
- gastrointestinale Symptome z.B. Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhöen oder auch Leberfunktionsstörungen
- Herz-Kreislauf-Symptome und Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien sowie Herzrhythmusstörungen
- Nierenerkrankungen bis hin zu dialysepflichtigem Nierenversagen
- dermatologische Manifestationen wie juckende, morbilliforme Ausschläge, Papeln, Erytheme und ein urtikarielles Erscheinungsbild sowie Hautbläschen und frostbeulenähnliche Hautläsionen
- Spätschäden

Typische Symptome der akuten Infektion mit COVID-19 sind Fieber, trockener Husten und Müdigkeit, in schwereren Fällen Atemnot. Viele Infektionen, insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen, verlaufen asymptomatisch, wohingegen ältere Menschen und/oder Menschen mit Komorbiditäten ein höheres Risiko für eine schwere Erkrankung, Atemwegsversagen und Tod haben. Die Inkubationszeit beträgt ~5 Tage, eine schwere Erkrankung entwickelt sich in der Regel ~8 Tage nach dem Auftreten der Symptome. Eine kritische Erkrankung und der Tod treten nach ~16 Tagen ein und sind eine Folge eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) oder Multiorganversagens. Die nachfolgende Abbildung illustriert diese Zusammenhänge und identifiziert das Alter als Hauptrisikofaktor.⁹

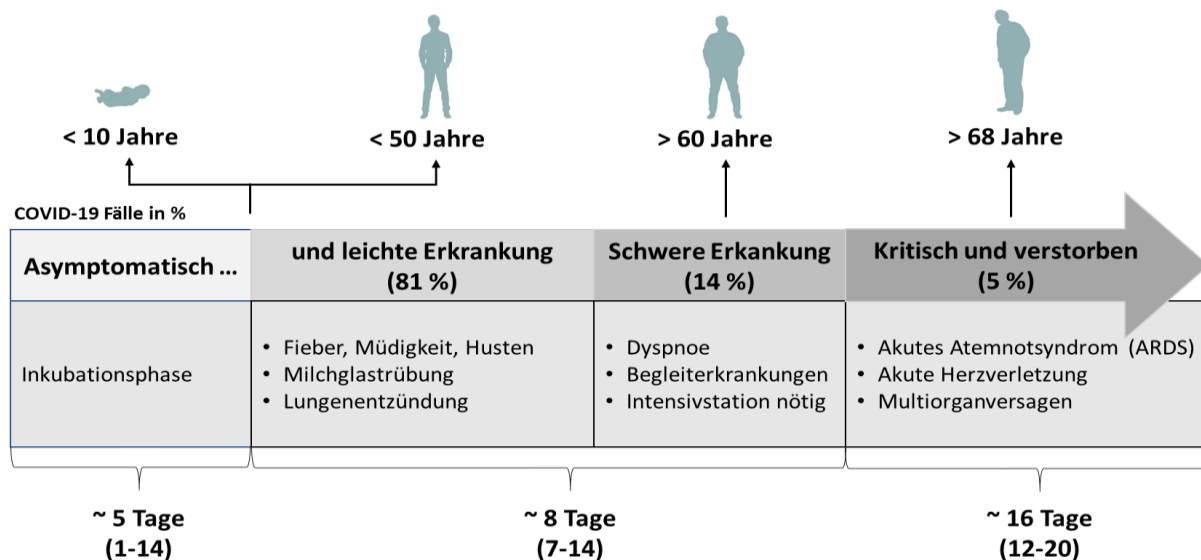


Abbildung 3: COVID-19 Symptome nach Altersgruppen⁹

Alle Altersgruppen sind anfällig für SARS-CoV-2. Das mittlere Infektionsalter beträgt etwa 50 Jahre. Die klinischen Erscheinungen unterscheiden sich jedoch mit dem Alter. Im Allgemeinen entwickeln ältere Männer (>60 Jahre) mit Komorbiditäten eher schwere Atemwegserkrankungen, die eine Hospitalisation notwendig machen oder sogar sterben. Die meisten Kinder und Jugendliche entwickeln nur leichte Symptome oder bleiben asymptomatisch.⁹

2.2.2. Long- und Post-COVID

In der Fachliteratur findet sich eine Vielzahl von Begrifflichkeiten, die das COVID-Syndrom beschreiben. Es finden sich Begriffe wie „Post Acute Coronavirus Disease 2019 Syndrome“ (PACS), „Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection“ (PASC), „Chronic Coronavirus Disease Syndrome“ (CCS), „Post Coronavirus Disease Condition“ (PCC) oder „COVID-19 long-hauler“.¹⁰ Die gängigsten Begriffe sind allerdings „Long COVID“ und „Post-COVID Syndrom“. Die beiden Begriffe unterscheiden sich in der Definition primär durch den zeitlichen Horizont. Nach der Definition des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), fallen unter „Long COVID“ alle diejenigen Symptome, die mehr als vier Wochen nach Symptombeginn fortbestehen oder nach vier Wochen neu auftreten. Symptome, die sich über 12 Wochen hinaus manifestieren, neu auftreten und nicht anderweitig begründet werden können, werden unter dem Beginn „Post-COVID Syndrom“ zusammengefasst.¹¹ An dieser Definition orientiert sich auch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. in ihrer S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“.¹⁰

Überträgt man die letztere Nomenklatur auf eine Zeitachse, so ergibt sich nachfolgende Abbildung.¹⁰

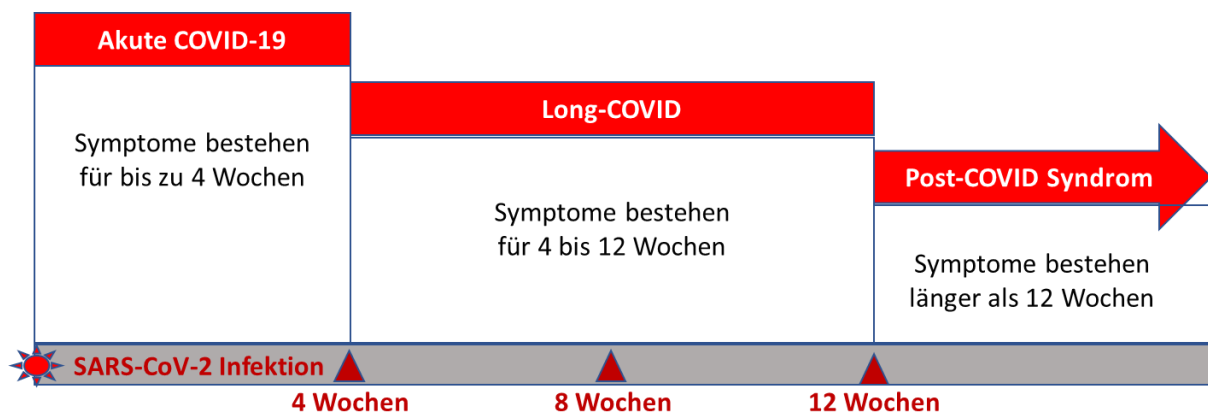


Abbildung 4: Überblick COVID-19 Nomenklatur gemäß National Institute for Health Care Excellence (NICE)^{10,11}

Die spätere Untersuchung lehnt sich an diese Zeiträume an, in dem Lungenfunktionsstörungen miteinander verglichen werden: Nach 3 Monaten (Long-COVID) und nach 6 Monaten (Post-COVID Syndrom).

Schätzungen besagen, dass ca. 15% der SARS-CoV-2 Infizierten über Wochen bis Monate fortbestehende Symptome nach der akuten Infektionsphase aufweisen. Risikofaktoren sowohl für Long-COVID als auch für das Post-COVID Syndrom sind hohes Alter, weibliches Geschlecht, Hospitalisierung sowie vermehrte Symptome während der SARS-CoV-2 Infektion.¹⁷

In Studien sind mehr als 200 Symptome mit COVID-19 in Verbindung gebracht worden. Auch aufgrund unterschiedlich definierter Zeiträume, lassen sich Symptome nicht eindeutig den Phasen Long- und Post-COVID zuordnen. Weiterhin ist hierfür auch ursächlich, dass asymptomatisch infizierte Personen ohne Vorerkrankungen nicht getestet worden sind oder auch die untersuchten Populationen variieren (Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen etc.).¹

Nachdem im Zeitverlauf die mit einer Infektion verbundenen Symptome sich in den meisten Fällen signifikant abmildern oder sogar gänzlich verschwinden, lassen sich für die Post-COVID Phase in Studien typische Symptome beobachten. Genannt werden in diesem Zusammenhang chronische Müdigkeit und Dyspnoe als die am häufigsten anhaltenden Symptome nach SARS-CoV-2 Infektion.^{15,16} Auch eine Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde in dieser Patientengruppe gehäuft beobachtet. Zu den häufigsten residualen Veränderungen, die in der Computertomographie (CT) der Lunge zu beobachten sind, zählen Milchglas Areale und strangförmige Verdichtungen nach einer COVID-19 Pneumonie. Bei schweren Verläufen lassen sich auch fibrotische Veränderungen detektieren.¹⁵

Fasst man trotz aller Unterschiedlichkeit der Studien im Detail die Manifestationen in der Literatur zusammen, so ist nach der chronischen Fatigue das häufigste pulmonale Symptom bei Personen mit Long-COVID die Dyspnoe.^{17,18}

2.3. Lungenspezifische COVID-Symptome

Das Atemwegssystem, hier besonders die Lunge, ist das wichtigste Zielorgan von SARS-CoV-2 und bei infizierten Patienten das am stärksten betroffene Organ. Atemnot gehört zu den häufigsten Spätfolgen von COVID-19. Auch wenn die Mehrzahl der Patienten einen milden Verlauf zeigt, ist die Entwicklung einer chronischen Entzündung des Lungengewebes mit dem Risiko einer schweren respiratorischen Insuffizienz verbunden.¹⁴ Die Haupttodesursache von COVID-19 ist hypoxisches Atemversagen, das aus einem akuten Atemnotsyndrom mit schwerer Hypoxämie resultiert und häufig eine künstliche Beatmung erfordert.¹²

Atembeschwerden wie allgemeine Kurzatmigkeit, Beklemmungsgefühle im Brustkorb, Luftnot in Belastungssituationen verbleiben häufig auch nach Abklingen einer akuten SARS-CoV-2 Infektion. Dies trifft sowohl auf schwere als auch auf milde Krankheitsverläufe von COVID-19 zu.¹³ Zu einem Umbau der feinen Blutgefäße in der Lunge und zu massiven Gewebeschäden kann es außerdem nach schweren Krankheitsverläufen kommen, die als radiologische Veränderungen in der Computertomographie (CT) sichtbar werden und mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergehen.¹⁵

Eine altersspezifische Analyse von schweren akuten respiratorischen Infektionen (SARI) in einer Stichprobe von 69 Kliniken in der Saison 2023/24 zeigt die nachfolgende Abbildung.¹⁹

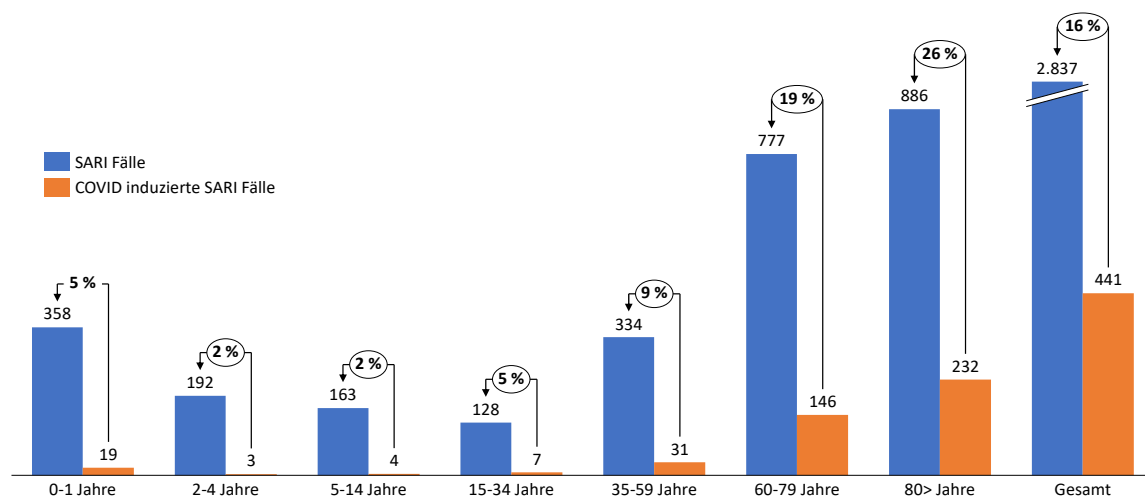


Abbildung 5: Anzahl SARI Patienten gemäß Basisfalldefinition und der COVID-19 induzierte Anteil nach Altersgruppen¹⁹

Es zeigt sich, dass auch bei der spezifischen Betrachtung von akuten respiratorischen Infektionen, COVID-19 mit einem Anteil von 16 % unter allen SARI-Fällen (Severe Acute Respiratory Infection) die am häufigsten gestellte Diagnose war. Auch zeigt sich wieder einmal mehr, dass zwar in allen Altersgruppen COVID-19 Diagnosen vergeben wurden, aber der Patientenkreis 60 Jahre und älter einen deutlich höheren Anteil an den SARI-Fällen ausmacht.¹⁹

2.4. Zielsetzung der Arbeit

Diese Studie legt den Fokus auf Veränderungen der Lungenfunktion im zeitlichen Verlauf nach akuter SARS-CoV-2 Infektion und stellt Korrelationen zu demographischen und klinischen Parametern her.

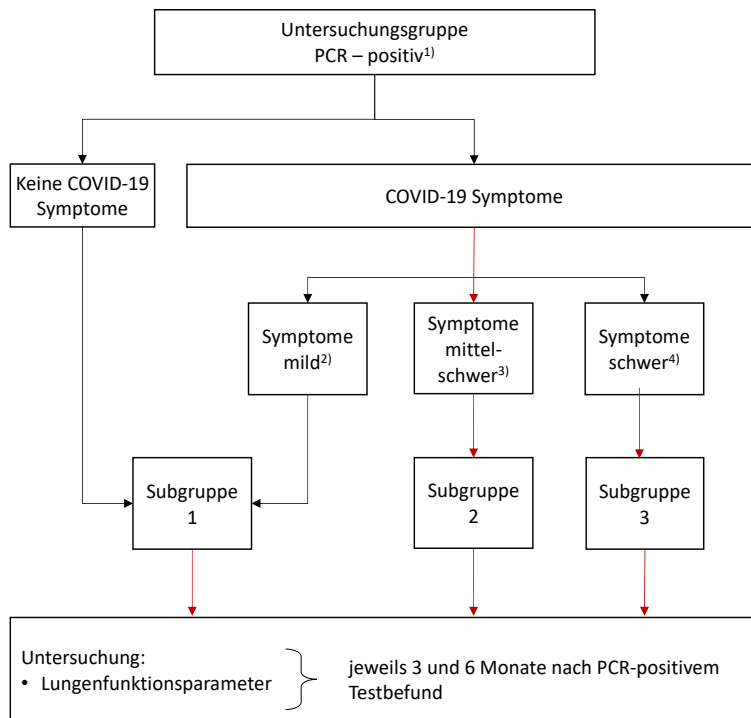
Entsprechend wurde untersucht, ob sich pathologische Lungenfunktionsstörungen drei (Long-COVID) und sechs Monate (Post-COVID Syndrom) nach gesicherter SARS-CoV-2 Infektion reversibel zeigten und inwiefern sich pathologische Messergebnisse der Lungenfunktion restriktiv oder obstruktiv verhielten.

Dazu wurden Messwiederholungen bei der Studienkohorte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten zur Beurteilung der Verläufe durchgeführt. Darüber hinaus wurde durch Einteilung in Subgruppen untersucht, ob sich Unterschiede der Lungenfunktionsstörungen zum Schweregrad der Infektion detektierten ließen. Korrelationen zum Alter, dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index wurden über die gesamte Kohorte durchgeführt. Die Ergebnisse wurden abschließend in Beziehung zu anderen Publikationen gesetzt.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Das Studiendesign dieser retrospektiven, monozentrischen Longitudinalstudie zeigt nachfolgendes Flussdiagramm.



- Legende: 1) Personen mit einem positiven SARS-Cov-2 Nachweis mittels PCR (Polymerase-Chain-Reaction)
2) Klassifikation "milde Symptome": ambulante Behandlung und keine Dyspnoe
3) Klassifikation "mittelschwere Symptome": ambulante Behandlung mit Dyspnoe und Bettlägerigkeit
4) Klassifikation "schwere Symptome": stationäre Behandlung

Abbildung 6: Studiendesign

Die gesamte Untersuchungsgruppe ist SARS-CoV-2 positiv getestet, nachgewiesen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).²⁰ Um eine differenzierte Aussage zu messbaren Lungenfunktionsstörungen zu treffen, wurde die gesamte Kohorte nach klinischem Schweregrad der Infektion unterteilt. Miteinander verglichen wurden insgesamt drei Subgruppen, nach Schweregrad differenziert.

Dazu wurden in einem ersten Schritt die Teilnehmer*innen in symptomatisch und asymptomatisch aufgeteilt. Diejenigen, die Symptome in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion aufwiesen, wurden drei weiteren Clustern zugeordnet: ‚Symptome mild‘, ‚Symptome mittelschwer‘ und ‚Symptome schwer‘.

Milde Symptomen beinhalten unter anderem Gliederschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Fieber. Dabei ist es irrelevant, ob mehrere oder nur einzelne der oben genannten Symptome vorhanden waren. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit keinen SARS-CoV-2 korrelierenden Symptomen und jene mit milden Symptomen wurden zu der Subgruppe 1 zusammengeführt, da in dieser Arbeit die Langzeitfolgen einer SARS-Cov-2 Infektion auf die Lunge untersucht wurden.

Zur Subgruppe 2 sind Probandinnen und Probanden zugehörig, die mittelschwere Symptome aufwiesen. Mittelschwere Symptome wurden definiert als Dyspnoe, Bettlägerigkeit und/oder Bewusstseinstörung. Dabei ist entscheidend, dass die Infektion ausschließlich in einem ambulanten Setting behandelt wurde.

In Subgruppe 3 finden sich Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit schweren Symptomen. Bei den schweren Symptomen war das Ausmaß der Infektion so stark ausgeprägt, dass eine stationäre Behandlung entweder auf der Intensivstation (Intensiv Care Unit/ICU) oder auf Normalstation erfolgte.

Die anschließende Lungenfunktionsdiagnostik wurde mittels Bodyplethysmographie drei und sechs Monate nach PCR- gesicherter SARS-CoV-2 Infektion im MVZ Franzen Institut durchgeführt.

3.2. Rekrutierung der Kohorte

Die Rekrutierung der Untersuchungsgruppe erfolgte ausschließlich aus dem Patientenkollektiv des MVZ Franzen Institut in Köln. Unter der Leitung von Professor Dr. Franzen und drei ärztlichen Kollegen werden in der Praxis umfangreiche nicht-invasive Leistungen in den Fachbereichen Kardiologie und Pulmologie angeboten.²¹ Patient*innen wurden in den Jahren 2020 und 2021 über die Möglichkeit einer Studienteilnahme über Langzeitfolgen einer Infektion nach SARS-CoV-2 unterrichtet. Nach Aufklärung durch den Arzt und schriftlicher Einwilligung wurde 107 Probandinnen und Probanden in diese Studie aufgenommen.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einer Altersspanne von 18 bis 80 Jahren mit Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion mittels PCR. Nicht reversible Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder das Lungenemphysem waren Ausschlusskriterien. Patientinnen und Patienten mit bronchialem Asthma wurden unterdessen in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wurden Patient*innen mit nachweislich bekannter Reinfektion und solche, bei denen kein SARS-CoV-

2 Nachweis mittels Polymerase- Kettenreaktion vorlag, die Teilnahme an dieser Studie verwehrt. Lungentransplantierte konnten an dieser Studie ebenfalls nicht teilnehmen. Ausdrücklich inkludiert wurden Raucher*innen und Ex-Raucher*innen. Obligatorisch waren eine schriftliche Einwilligung und eine ausreichende Auffassungsgabe zur korrekten Durchführung sowie einer Reproduzierbarkeit der Lungenfunktionsuntersuchungen.

Eingeschlossen wurden auch Studienteilnehmer*innen, die nur zu einer der beiden Lungenfunktionsuntersuchungen erschienen. Damit erklärt sich, warum n=107 für die gesamte eingeschlossene Untersuchungsgruppe nicht gleichmaßnahmen auf die dreimonatige- und sechsmonatige Population zutrifft.

3.4. Studiendokumentationsbogen

Denjenigen Probandinnen und Probanden, die sich bereiterklärten und ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gaben, wurde ein Studiendokumentationsbogen ausgehändigt, welcher nachfolgend dargestellt ist. Die vertrauliche und pseudonymisierte Verarbeitung der Daten wurde sichergestellt. Dazu wurden die unmittelbar identifizierbaren Daten durch einen Code ersetzt.

Neben demografischen Daten zur Person wie dem Alter, dem Geschlecht, der Größe und dem Gewicht, wurden auch COVID-19 spezifische Fragen und solche nach Komorbiditäten gestellt. Abgefragt wurde das exakte Datum des Nachweises (falls nicht im MVZ Franzen Institut erhoben), ob eine vorherige Infektion mit SARS-CoV-2 schon durchgemacht wurde und wie der Nachweis erfolgte. Fragen mit Bezug zur Symptomatik (z.B. Fieber, Bettlägerigkeit, Luftnot) der SARS-Cov-2 Infektion waren ursächlich für die Zuweisung zu den drei Subgruppen.

Studiendokumentationsbogen
(Patient)

COVID-19 Erkrankung

Vor- & Nachname:
Geburtsdatum:
Mailadresse:
Geschlecht: Weiblich Männlich Anders
Größe:
Gewicht:

War das Ihre erste Infektion mit SARS-CoV2? Ja Nein
Wurde die Infektion mittels PCR des Nasen-Rachen-Abstrichs festgestellt? Ja Nein
Der Abstrich wurde durchgeführt am: _____
Beschreiben Sie grob die Symptome, die Sie während Ihrer Erkrankung hatten?

Hatten Sie Fieber? Nein Leicht Normal Stark
Waren Sie bettlägerig? Ja Nein
Hatten Sie Atemprobleme oder Luftnot? Ja Nein
Hatten Sie eine Bewusstseinstörung? Ja Nein
Wurden Sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen? Ja Nein
Wenn „Ja“, waren Sie auf einer Intensivstation? Ja Nein
Haben Sie seit der überstandenen Erkrankung noch Folgeerscheinungen? Ja Nein
Wenn „JA“, welche:

Betreiben Sie Leistungssport? Ja Nein
Wurde bei Ihnen schon mal ein Belastungstest/Lungenfunktion durchgeführt? Ja Nein
Haben Sie einen angeborenen Herzfehler? Ja Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit eine Herzmuskelentzündung? Ja Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit eine Herz- oder Lungenoperation? Ja Nein
Leiden Sie unter Asthma? Ja Nein
Leiden Sie unter einer COPD? Ja Nein
Leiden Sie unter Blutarmut (Anämie)? Ja Nein
Sind Sie Dialyse-Patient? Ja Nein
Rauchen Sie? Wenn ja, wieviel Zigaretten pro Tag und für wie lange? Ja Nein

Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein:

Welche weiteren Vorerkrankungen bestehen bei Ihnen:

Abbildung 7: Studiendokumentationsbogen

3.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem von IBM Inc. herausgegebenen Software Programm ‚Statistical Package for Social Science‘ (SPSS) durchgeführt. Dies erfolgte unter Nutzung der Lizenz der Universität zu Köln. Dabei handelt es sich um eine Mietlizenz der Universität, die deren Angehörige dazu berechtigt, die SPSS- Module und Programme im Rahmen von Lehre und Forschung zu nutzen. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Dissertation wurde die Version mit der Softwarenummer 29.0.0.0 genutzt.

Die Differenz der Messwerte nach drei und sechs Monaten wurde zuerst auf Normalverteilung geprüft. Bei Annahme einer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk wurde mittels des t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messzeitpunkten getestet. Bei Ablehnen einer Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Signifikanz für den t- und Wilcoxon-Test lag bei $p < 0,05$ und hochsignifikant für $p < 0,01$.⁵¹

Cohens d (r) gab in dieser Arbeit die Effektstärke bei signifikanten Unterschieden an. Bei Werten von $r = 0,10$ wurde von einem schwachen signifikanten Effekt ausgegangen, bei $r = 0,25$ von einem mittleren signifikanten Effekt und $r = 0,4$ von einem starken signifikanten Effekt.⁵¹

Für den Vergleich zwischen den drei Subgruppen (intergruppaler Vergleich) wurde der Kruskal-Wallis-Test auf einer Signifikanz von $p < 0,05$ verwendet. Ein post-hoc Test wurde bei Signifikanz des Kruskal Wallis Test durchgeführt. Dieser testete mithilfe der Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung einer Alphafehlerkumulierung (einen Fehler der 1. Art zu begehen), zwischen welchen Subgruppen signifikante Unterschiede vorlagen. Bei Signifikanz wurde anschließend ebenfalls mit Cohen die Effektstärke errechnet.⁵¹

3.6. Ethikvotum

Diese Studie ist von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein begutachtet worden und erhielt im Anschluss ein positives Votum. Die Studie mit der Nummer DRKS00033111 ist im Studienregister des Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert.

3.7. Lungenfunktionsdiagnostik

Die Erhebung der für diese Studie relevanten Daten wurde monozentrisch im MVZ Franzen Institut durchgeführt. Dazu haben die Studienteilnehmer*innen in Abhängigkeit vom Datum des positiven SARS-CoV-2 Nachweises Termine nach drei respektive sechs Monaten erhalten.

Die Lungenfunktion wurde mittels Bodyplethysmographie und Diffusionsanalyse beurteilt. Die Intention für die Wahl der großen Lungenfunktionsuntersuchung war die Messung von Parametern, die mit der Spirometrie nicht erzielt werden können. Dazu zählen unter anderem die totale Lungenkapazität. Die Bodyplethysmographie erfolgte mittels der Lungenfunktionskammer des MC Medical ZAN 500 Body. Der Flowsensor wird zur Gewährleistung optimaler reproduzierbarer Messergebnisse täglich kalibriert. Für die Reproduzierbarkeitskriterien wurde sich an der American Thoracic Society (ATS) orientiert.⁴⁷ Bei den Werten der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität wurde jeweils das beste Ergebnis von mindestens drei Messungen verwertet, die sich untereinander nicht mehr als um 5% unterscheiden durften. Die Messergebnisse sind normiert nach Body Temperature and Ambient Pressure, Fully Saturated (BTPS) Bedingungen. Demnach wurden die Messergebnisse bei 37°C und einer vollen Wasserdampfsättigung bei 37°C von 47mmHg (6,25 kPa) durchgeführt.⁴⁹

3.8. Relevante Lungenfunktionsparameter

Die für diese Studie relevanten Daten wurden einerseits mittels der Bodyplethysmographie und Diffusionsanalyse sowie andererseits mittels des Studiendokumentationsbogens erhoben.

Letzterer enthielt Parameter wie Alter, Body-Maß-Index und Geschlecht und diente zu Korrelationsanalysen in Bezug auf die pulmonalen Langzeitfolgen einer SARS-Cov-2 Infektion.

Erhobene und untersuchte Lungenfunktionsparameter sind:²²

- Forcierte Vitalkapazität (FVC): Die forcierte Vitalkapazität gibt das Volumen in Litern an, welches nach maximaler Inspiration unter stärkster Anstrengung ausgeatmet wird.
- Einsekundenkapazität (FEV1): Die Einsekundenkapazität gibt das Volumen in Litern an, welches nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde unter größter Anstrengung ausgeatmet wird.
- Altersbedingte relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC, rFEV1): Die altersbedingte relative Einsekundenkapazität wird als das Verhältnis der FEV1 zur FVC dargestellt.
- Totale Lungenkapazität (TLC): Die totale Lungenkapazität wird wiederum in Litern gemessen und definiert das Volumen, welches sich aus maximaler Einatmung (VC) und dem Residualvolumen (RV = in der Lunge verbleibendes Volumen nach maximaler Ausatmung) zusammensetzt.
- Atemflussparameter 25-75% (FEF25-75%): Der Atemflussparameter ist der forcierte expiratorischer Fluss, welcher sich im Abschnitt von 25-75% der FVC befindet.
- Transferfaktor (DLCO): Der Transferfaktor misst die Menge an Kohlenmonoxid in mmol/kPa/min, welche nach maximaler Einatmung über die alveolokapilläre Membran in das Blut diffundiert.
- Transferkoeffizient (KCO): Der Transferkoeffizient gibt das Verhältnis von DLCO zum belüfteten Alveolarvolumen (VA) an und wird gemessen in mmol/kPa/min/l.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Nachfolgend werden die demographischen Merkmale des Patientenkollektivs detailliert dargestellt, die in Korrelationsanalysen mit pathologischen Lungenfunktionsparametern nach drei und sechs Monaten herangezogen wurden. Bei diesen Ausprägungen handelt es sich um das Geschlecht, das Alter und den Body-Maß-Index.

In der folgenden Tabelle wird die prozentuale Aufteilung der gesamten Untersuchungsgruppe auf die drei Subgruppen dargestellt.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Subgruppe 1	42	39.3	39.3
Subgruppe 2	52	48.6	87.9
Subgruppe 3	13	12.1	100.0
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 8: Verteilung Studienteilnehmer*innen nach Subgruppen

Der Anteil der Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit asymptomatischem Infektionsgeschehen und mit milden Symptomen, wie zuvor als Subgruppe 1 in ‚3.1. Studiendesign‘ definiert, lag bei 39,3 Prozent und einer absoluten Anzahl von 42 Personen, von denen 8 angegeben haben, asymptomatisch gewesen zu sein. 48,6% an der gesamten Kohorte wurde der Subgruppe 2 zugeordnet, definiert durch eine Kombination aus Dyspnoe, Bettlägerigkeit und Bewusstseinstrübungen, wobei nur eines der 3 Merkmale für die Gruppenzugehörigkeit erfüllt sein musste. Subgruppe 3, von denen fünf stationär und acht intensivmedizinisch versorgt wurden, betrug absolut 12,1% der Studienpopulation.

4.1.1. Geschlecht

Insgesamt wurden 107 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eingeschlossen. Die Verteilung nach Geschlecht und Subgruppe zeigt die nachfolgende Abbildung. Die Geschlechtsbezeichnung ‚Anders‘ wurde auf dem Dokumentationsbogen nicht angekreuzt.

	Häufigkeit	Prozent	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3
Männlich	60	56.1	27	26	7
Weiblich	47	43.9	15	26	6
Gesamt	107	100.0	42	52	13

Abbildung 9: Verteilung Studienteilnehmer*innen nach Geschlecht und Subgruppen

Der Anteil der Männer an der gesamten Studienkohorte beträgt 56.1%, der der Frauen 43.9%.

Auf einer exakten zweiseitigen Signifikanz von $p=0,393$ nach Chi-Quadrat gibt es keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Zugehörigkeit zu Subgruppen und demnach keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Einteilung nach Schwere der Infektion nach SARS-CoV-2.

4.1.2. Alter

Die Altersstruktur der untersuchten Population ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

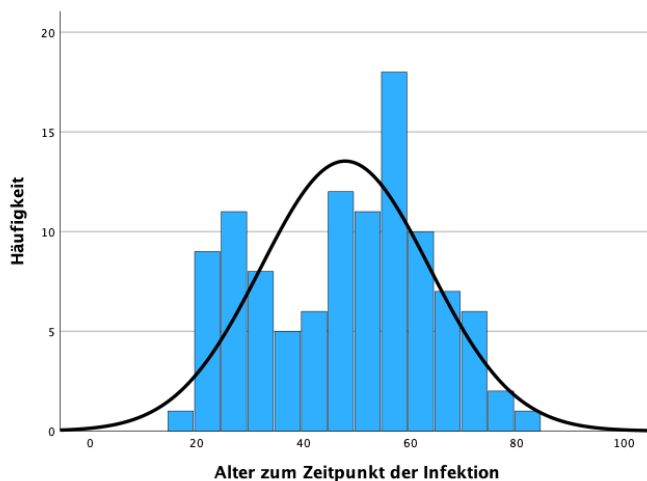


Abbildung 10: Altersstruktur der Studienpopulation

Der Mittelwert des Alters betrug 47,83 Jahre ($SD \pm 15,751$). Der Median lag bei 50 Jahren. Die Altersstruktur ist annähernd normalverteilt.

In der nachfolgenden Tabelle wurden Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen nach Altersklassen und Subgruppen unterteilt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	9	18	1	28
	Alter 34-49 Jahren	9	14	1	24
	Alter 50-65 Jahren	19	18	6	43
	Alter 66-80 Jahren	5	2	5	12
Gesamt		42	52	13	107

Abbildung 11: Verteilung der Population nach Alter und Subgruppen

84,62% der Probandinnen und Probanden in Subgruppe 3 sind 50 Jahre oder älter.

Auf einer exakten zweiseitigen Signifikanz von $p=0,008$ nach Chi-Quadrat gibt es eine signifikante Korrelation zwischen der Altersgruppe und der Zugehörigkeit zu Subgruppen. So lassen in Subgruppe 3 insbesondere Patienten mit einem Alter >50 Jahren verorten.

4.1.3. Body-Mass-Index (BMI)

Für die Einteilung der Population nach Gewichtsklassen wurde sich an der Klassifikation der Deutschen Adipositas Gesellschaft orientiert. Demnach liegt das Untergewicht bei einem BMI von < 18,5, das Normalgewicht bei einem BMI zwischen 18,5 – 24,9, die Prä-Adipositas bei einem BMI zwischen 25,0 – 29,9, die Adipositas Grad I bei einem BMI zwischen 30,0 und 34,9 und die Adipositas Grad II bei einem BMI zwischen 35,0 – 39,90.

Angewandt auf die Untersuchungspopulation ergab sich folgende BMI-Verteilung.

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Untergewicht	5	4.7	4.7
Normalgewicht	47	43.9	48.6
Prä-Adipositas	40	37.4	86.0
Adipositas Grad I	10	9.3	95.3
Adipositas Grad II	5	4.7	100.0
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 12: Populationsverteilung gemäß BMI

81,3% der Studienteilnehmer*innen entfielen auf die BMI Gruppen Normalgewicht und Prä-Adipositas. Der Mittelwert des BMI lag bei 25,43 (SD \pm 4,72) und damit knapp über Normalgewicht.

Eine Auswertung nach Subgruppen des Body-Mass-Index (BMI) gibt die nachfolgende Abbildung wieder.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	1	4	0	5
	Normalgewicht	19	23	5	47
	Prä-Adipositas	15	21	4	40
	Adipositas Grad I	4	3	3	10
	Adipositas Grad II	3	1	1	5
Gesamt		42	52	13	107

Abbildung 13: BMI-Klassifikation nach Subgruppen

In allen drei Subgruppen ist die Anzahl der normgewichtigen Probanden und Probandinnen am größten.

Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,856$ nach Spearman gibt es keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der Zugehörigkeit zu Subgruppen und demnach keine Korrelation zwischen dem BMI und der Einteilung nach Schwere der Infektion nach SARS-CoV-2.

4.1.4. Subgruppen und weitere Charakteristika

Im Rahmen der Datenerhebung wurden auch die Komorbidität eines bronchialen Asthmas und der Raucherstatus der Probandinnen und Probanden abgefragt. Anschließende Tabelle illustriert den Anteil der Asthmatiker nach Subgruppen.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Asthma	Kein Asthmatiker	13	25	9	47
	Asthmatiker	6	4	0	10
Gesamt		19	29	9	57

Abbildung 14: Verteilung Asthmatiker nach Subgruppen

Bei 46,7% der Befragten fehlen die entsprechenden Angaben. Sechs Asthmatiker befinden sich in Subgruppe 1, vier in Subgruppe 2 und keiner in Subgruppe 3.

Auf einer exakten zweiseitigen Signifikanz von $p=0,101$ nach Chi-Quadrat gibt es keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines bronchialen Asthmas und der Zugehörigkeit zu Subgruppen.

Folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Raucher*innen und Ex-Raucher dieser Studie

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Raucher	Kein Raucher	30	44	12	86
	Raucher	1	4	1	6
	Ex-Raucher	2	2	0	4
Gesamt		33	50	13	96

Abbildung 15: Verteilung Raucherstatus nach Subgruppen

Der überwiegende Anteil an der gesamten Kohorte dieser Studie, unabhängig von der Subgruppe, ist Nicht-Raucher.

Auf einer exakten zweiseitigen Signifikanz von $p=0,852$ nach Chi-Quadrat gibt es keine signifikante Korrelation zwischen Raucherstatus und der Zugehörigkeit zu Subgruppen.

4.2. Lungenfunktionswerte drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion

Die Lungenfunktionsparameter wurden nach drei und sechs Monaten nach SARS-CoV-2 Infektion gemessen. Diesbezügliche Werte vor Erkrankungsbeginn lagen nicht vor. Zuerst wurden alle erhobenen Messwerte nach drei und sechs Monaten miteinander verglichen. Im darauffolgenden wurde auf signifikante Unterschiede der Messwiederholungen, bei denen Daten zu beiden Messzeitpunkten vorlagen, getestet. Anschließend erfolgte der intragruppale Vergleich von drei zu sechs Monaten zur Beurteilung von signifikanten Unterschieden auf einer Zeitachse von drei zu sechs Monaten und die intergrupale Auswertung zwischen den zuvor

definierten Subgruppen an beiden Messpunkten. Anschließend wurden Korrelationsanalysen zum Alter, dem BMI und dem Geschlecht durchgeführt.

Dazu wurde in dieser Arbeit der %-Sollwert als auch der Z-Score herangezogen. Der Z-Score wird unter Berücksichtigung von Körpergröße, Alter und Geschlecht berechnet. Der Z-Score definiert sich durch ein Lower Limit of Normal (-1,645/LLN), welches gleichzeitig der 5. Perzentile entspricht und einem Upper Limit of Normal (1,645/ULN), welches gleichzeitig der 95. Perzentile entspricht.^{24,25}

Für die Gradierung der Ventilationsstörung wurde sich auch an der Deutschen Atemwegsliga orientiert. Danach gilt für eine Obstruktion, bei einem zeitlichen Vorliegen von rFEV1 <LLN, die Einteilung der FEV1-Einschränkung als Maß. Für die Restriktion wird, bei TLC <LLN, die FVC-Einschränkung herangezogen. In beiden Fällen gilt eine Grad I Einschränkung als leicht, eine Grad II Einschränkung als mittelschwer und eine Grad III Einschränkung als schwer. Übersetzt in Z-Score und %-Sollwerten gilt: Eine leichte Ventilationsstörung bei einem Z-Score von < -1,645 bis -2,5 respektive einem %-Sollwert von ≥ 60 - <80%. Eine mittelschwere Ventilationsstörung bei einem Z-Score von < -2,5 bis -4,0 respektive einem %-Sollwert von <60 - 40%. Ein Z-Score von < -4,0 respektive einem %-Sollwert <40% zeigt eine schwere Ventilationsstörung.²⁵

Die obere Sollwertgrenze für die TLC liegt bei einem Z-Score des ULN von 1,645 respektive einem %-Sollwert von >120%.^{25,36}

4.3. Forcierte Vitalkapazität (FVC)

4.3.1. FVC der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der normwertigen %-Sollwerte der forcierten Vitalkapazität drei und sechs Monate nach der SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen. Zunächst über die gesamte Kohorte.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nicht Normwertig	26	24.3	27.7	27.7
	Normwertig ($\geq 80\%$)	68	63.6	72.3	100.0
	Gesamt	94	87.9	100.0	
Fehlend		13	12.1		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 16: FVC nach 3 Monaten gesamte Kohorte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nicht normwertig	16	15.0	19.5	19.5
	Normwertig ($\geq 80\%$)	66	61.7	80.5	100.0
	Gesamt	82	76.6	100.0	
Fehlend		25	23.4		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 17: FVC nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden an der gesamten Kohorte mit einem normwertigem FVC %-Sollwert lag nach drei Monaten bei 72,3% (n=68/94). Nach sechs Monaten betrug dieser Anteil 80,5% (n=66/82) und lag damit 8,2 Prozentpunkte über dem Niveau zur dreimonatigen Verlaufskontrolle. Dementsprechend hat sich die FVC prozentual über die gesamte Studienpopulation verbessert. Entsprechend lag auch der Mittelwert nach drei Monaten bei 85,87% (SD \pm 12,790) und nach sechs Monaten bei 88,57% (SD \pm 11,911).

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=69.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	19	27.54
	Normwertig ($\geq 80\%$)	50	72.46
Gesamt		69	100.0

Abbildung 18: FVC nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	14	20.29
	Normwertig ($\geq 80\%$)	55	79.71
Gesamt		69	100.0

Abbildung 19: FVC nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle lag der normwertige Anteil bei 72,46% (n=50/69), welcher sich nach sechs Monaten auf 79,71% (n=55/69) verbesserte. Prozentual lag der normwertige Anteil somit 7,25 Prozentpunkte nach sechs Monaten über dem Niveau zur dreimonatigen Verlaufskontrolle. Der Mittelwert nach drei Monaten lag bei 85,86% (SD \pm 13,599) und nach sechs Monaten bei 88,29% (SD \pm 12,112).

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorliegt.

Bei einem Annehmen der Nullhypothese nach Shapiro Wilk ($p=0,257$) lag eine Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen vor. Deshalb wurde nachfolgend ein t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten zu untersuchen.

Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes der forcierten Vitalkapazität von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 88,29 ($SD\pm 12,122$) ist signifikant größer als der Mittelwert 85,86 ($SD\pm 13,599$) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,007$ $t= 2,775$ $df(68)$, 95%-CI 0,684 – 4,185 $d=0,344$). Es handelt sich um einen mittleren signifikanten Effekt.

Demnach ließ sich eine statistisch signifikante Verbesserung der FVC von drei zu sechs Monaten über die gesamte Untersuchungsgruppe zeigen.

4.3.2. FVC nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messzeitpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FVC nach 3 Monaten	Nicht Normwertig	8	7	4	19
	Normwertig ($\geq 80\%$)	19	27	4	50
Gesamt		27	34	8	69

Abbildung 20: FVC nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FVC nach 6 Monaten	Nicht Normwertig	6	5	3	14
	Normwertig ($\geq 80\%$)	21	29	5	55
Gesamt		27	34	8	69

Abbildung 21: FVC nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an normwertigen FVC %-Sollwerten zur dreimonatigen Verlaufskontrolle bei 70,37% ($n=19/27$). Nach 6 Monaten betrug dieser Anteil 77,78% ($n=21/27$). In Subgruppe 2 betrug der normwertige Anteil nach 3 Monaten 79,41% ($n=27/34$) und nach 6 Monaten 85,29% ($n=29/34$). In Subgruppe 3 konnte ebenfalls eine Verbesserung festgestellt werden. Von 50% ($n=4/8$) an normwertig forciertes Vitalkapazität nach 3 Monaten zu 62,5% ($n=5/8$) nach 6 Monaten. Über alle Subgruppen zeigten die absoluten Zahlen eine Verbesserung der FVC %-Sollwerte von drei zu sechs Monaten.

Im Nachfolgenden werden die nicht-normwertigen FVC %-Sollwerte anhand ihrer Einschränkungen nach Klassifikation der Deutschen Atemwegsliga nach drei und sechs Monaten dargestellt.

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Leichte FVC- Einschränkung nach 3 Monaten	8	7	2	17
Mittelschwere FVC- Einschränkung nach 3 Monaten	0	0	1	1
Schwere FVC- Einschränkung nach 3 Monaten	0	0	1	1

Abbildung 22: FVC-Einschränkung nach 3 Monaten nach Subgruppen

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Leichte FVC- Einschränkung nach 6 Monaten	6	5	2	13
Mittelschwere FVC- Einschränkung nach 6 Monaten	0	0	2	2
Schwere FVC- Einschränkung nach 6 Monaten	0	0	0	0

Abbildung 23: FVC-Einschränkung nach 6 Monaten nach Subgruppen

Es zeigt sich, dass nur in Subgruppe 3 zur dreimonatigen Verlaufskontrolle auch mittelschwere und schwere Einschränkungen vorliegen, während in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 nur leichte FVC-Einschränkungen beobachtet wurden. Zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle lagen bei mild und moderat COVID-19 Erkrankten weiterhin leichte FVC-Einschränkungen vor. Bei den Schwersterkrankten wurden zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle nur noch leichte als auch mittelschwere Einschränkungen beobachtet. Schwere Einschränkungen wurde nach sechs Monaten nicht mehr detektiert. Insgesamt hatte der überwiegende Anteil leichte FVC-Einschränkungen.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragruppalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am FVC %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

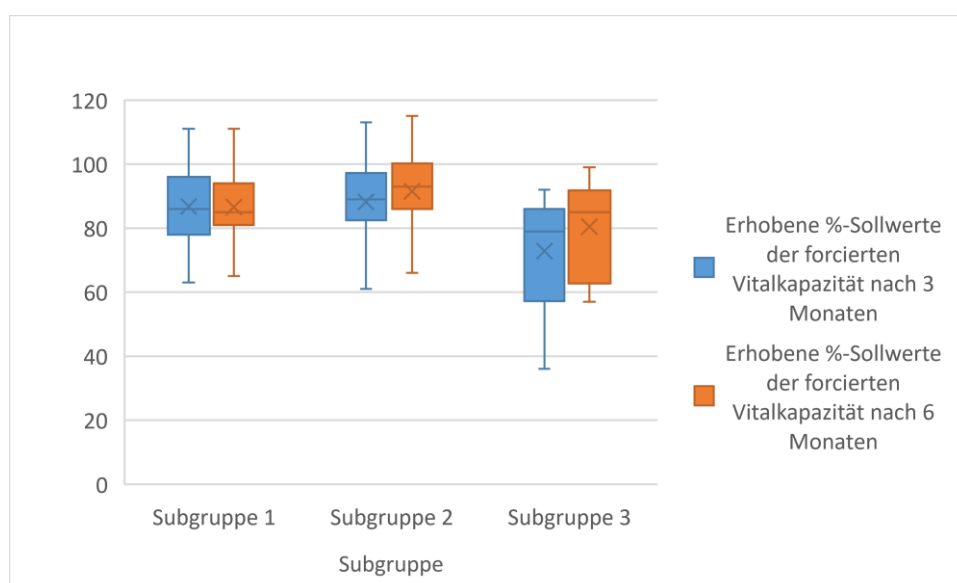


Abbildung 24: Mittelwert und Median der FVC nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 63% und nach 6 Monaten bei 65%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 86% und nach 6 Monaten bei 85%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 86,81% (SD±12,007) und bei 86,56% (SD±11,335) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 61% und nach 6 Monaten bei 66% der forcierten Vitalkapazität. Der Median lag nach 3 Monaten bei 89% und nach 6 Monaten bei 93%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 88,15% (SD±11,924) und nach 6 Monaten bei 91,50% (SD±11,038).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 36% der forcierten Vitalkapazität, nach 6 Monaten bei 57%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 79% und nach 6 Monaten bei 85%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 72,88% (SD±19,209) und nach 6 Monaten bei 80,50% (SD±15,648).

Es zeigte sich, dass sich über alle Subgruppen die Minima von drei zu sechs Monaten verbesserten. Die pathologischsten FVC %-Sollwerte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten finden sich unterdessen in Subgruppe 3. In jeder der drei Subgruppen ließen sich noch pathologische FVC %-Sollwerte nach sechs Monaten detektieren.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe wurde anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede intragrupal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen intragrupal wurde dazu entweder der Wilcoxon- Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde nachfolgend mittels des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des Wilcoxon- Tests für Subgruppe 1 des %-Sollwertes der FVC von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,931$ ($z=-0,086$ $n=27$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen. Dementsprechend zeigte sich in Subgruppe 1 bezogen auf die zentrale Tendenz keine statistisch signifikante Verbesserung des FVC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

In Subgruppe 2 wurde nachfolgend mittels des t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests für Subgruppe 2 des %-Sollwertes der FVC von drei zu sechs Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 91,50 (SD±11,038) unterscheidet sich hochsignifikant vom Mittelwert 88,15 (SD±11,924) zu 6 Monaten (zweiseitiges $p=0,015$ $t=2,554$ $df(33)$, 95%-CI 0,682 – 6,024 $d=0,438$). Es handelt sich um einen starken Effekt. Demzufolge konnte in Subgruppe 2 eine statistisch signifikante Verbesserung der zentralen Tendenz des FVC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten festgestellt werden.

In Subgruppe 3 wurde nachfolgend mittels des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des Wilcoxon- Tests für Subgruppe 3 des %-Sollwertes der FVC von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen exakten Signifikanz von $p=0,008$ ($z=-2,527$ $n=8$) gab es einen hochsignifikanten Unterschied der Messwiederholungen des FVC %-Sollwertes von drei Monaten zu sechs Monaten. Die Effektstärke nach Cohen mit $r=0,89$ zeigt einen starken Effekt. Schlussfolgernd konnte in Subgruppe 3 auch eine statistisch signifikante Verbesserung des FVC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten gezeigt werden.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass in Subgruppe 1 kein statistisch signifikanter Unterschied in den Messwiederholungen detektiert wurde. Hingegen war in Subgruppe 2 und in Subgruppe 3, in der die Probanden und Probandinnen den schwereren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied messbar.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterscheiden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,076$ nach 3 Monaten und $p=0,055$ nach 6 Monaten ließen sich keine signifikanten Unterschiede am FVC %-Sollwert in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen ermitteln. Demnach zeigten sich intergruppal weder zwischen Subgruppe 1 und 2, zwischen Subgruppe 1 und 3, noch zwischen Subgruppe 2 und 3 statistisch signifikante Unterschiede der zentralen Tendenz.

Schlussfolgernd hatte die Subgruppe 3, deren Probanden und Probandinnen den schwersten Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatten, statistisch nicht signifikant schlechtere FVC %-Sollwerte als Subgruppe 1 und 2, wenngleich die pathologischsten FVC %-Sollwert aller Probanden und Probandinnen der Subgruppe 3 zugehörig waren.

Nach Gradierung der FVC %-Sollwert Einschränkung anhand der Deutschen Atemwegsliga ließen sich unterdessen Unterschiede feststellen. Folglich wurden nur in Subgruppe 3 mittelschwere und schwere Einschränkungen nach drei Monaten detektiert und nach sechs Monaten immerhin noch mittelschwere Einschränkungen. Hingegen wurden in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten nur leichte Einschränkungen beobachtet.

4.3.3. FVC nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen von Alter, BMI und dem Geschlecht zu nicht normwertigen FVC %-Sollwert gebildet. Diese Analyse bezieht sich auf alle Probanden und Probandinnen, für die FVC %-Sollwerte vorlagen.

Normwertiger FVC %-Sollwert nach Altersgruppen:

		Nicht Normwertig	Normwertig (≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	6	19	25
	Alter 34-49 Jahren	6	15	21
	Alter 50-65 Jahren	10	27	37
	Alter 66-80 Jahren	4	7	11
Gesamt		26	68	94

Abbildung 25: FVC nach 3 Monaten nach Altersgruppen

		Nicht normwertig	Normwertig (≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	1	15	16
	Alter 34-49 Jahren	3	13	16
	Alter 50-65 Jahren	9	30	39
	Alter 66-80 Jahren	3	8	11
Gesamt		16	66	82

Abbildung 26: FVC nach 6 Monaten nach Altersgruppen

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,571$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,132$) keine Korrelation zwischen dem Alter und nicht normwertigen FVC %-Sollwerten festgestellt werden.

Normwertiger FVC %-Sollwert nach BMI-Klassifikation:

		Nicht Normwertig	Normwertig (≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	1	3	4
	Normalgewicht	11	29	40
	Prä-Adipositas	10	27	37
	Adipositas Grad I	1	7	8
	Adipositas Grad II	3	2	5
Gesamt		26	68	94

Abbildung 27: FVC nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

		Nicht normwertig	Normwertig (≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	3	3
	Normalgewicht	7	29	36
	Prä-Adipositas	7	27	34
	Adipositas Grad I	0	6	6
	Adipositas Grad II	2	1	3
Gesamt		16	66	82

Abbildung 28: FVC nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz keine Korrelation nach drei Monaten ($p=0,465$) oder sechs Monaten ($p=0,516$) zwischen dem BMI und nicht normwertigen FVC %-Sollwerten festgestellt werden.

Normwertiger FVC Sollwert nach Geschlecht:

		Nicht Normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	13	40	53
	Weiblich	13	28	41
Gesamt		26	68	94

Abbildung 29: FVC nach 3 Monaten nach Geschlecht

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	7	44	51
	Weiblich	9	22	31
Gesamt		16	66	82

Abbildung 30: FVC nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz keine Korrelation sowohl nach drei Monaten ($p=0,491$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,149$) zwischen dem Geschlecht und nicht normwertigen FVC %-Sollwerten festgestellt werden.

4.4. Einsekundenkapazität (FEV1)

4.4.1. FEV1 der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der normwertigen %-Sollwerte der Einsekundenkapazität drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen. Zunächst über die gesamte Kohorte.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nicht normwertig	13	12.1	13.8	13.8
Normwertig ($\geq 80\%$)	81	75.7	86.2	100.0
Gesamt	94	87.9	100.0	
Fehlend	13	12.1		
Gesamt	107	100.0		

Abbildung 31: FEV1 nach 3 Monaten gesamte Kohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nicht normwertig	9	8.4	11.0	11.0
Normwertig ($\geq 80\%$)	73	68.2	89.0	100.0
Gesamt	82	76.6	100.0	
Fehlend	25	23.4		
Gesamt	107	100.0		

Abbildung 32: FEV1 nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, an der gesamten Kohorte, mit einem normwertigem FEV1 %-Sollwert lag nach drei Monaten bei 86,2% (n=81/94). Nach sechs Monaten betrug dieser Anteil 89% (n=73/82) und lag damit 2,8 Prozentpunkte über dem Niveau zur dreimonatigen Verlaufskontrolle. Dementsprechend hat sich die FEV1 prozentual über die gesamte Studienpopulation leicht verbessert. Entsprechend lag der Mittelwert nach drei Monaten bei 90,49% (SD \pm 12,668) und nach sechs Monaten bei 92,26% (SD \pm 12,774). Es wurden insgesamt weniger starke Einschränkungen bei der FEV1 als bei der FVC beobachtet.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=69.

	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
Nicht normwertig	10	14.49
Normwertig ($\geq 80\%$)	59	85.51
Gesamt	69	100.0

Abbildung 33: FEV1 nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
Nicht normwertig	8	11.59
Normwertig ($\geq 80\%$)	61	88.41
Gesamt	69	100.0

Abbildung 34: FEV1 nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienkohorte, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle lag der normwertige Anteil bei 85,51% (n=59/69), welcher sich zum Zeitpunkt der sechsmonatigen Verlaufskontrolle auf 88,41% (n=61/69) verbesserte. Prozentual lag der normwertige Anteil der Einsekundenkapazität somit 2,90 Prozentpunkte nach sechs Monaten über dem Niveau zur dreimonatigen Verlaufskontrolle. Der Mittelwert lag bei 90,70% (SD \pm 13,195) nach drei Monaten und bei 91,77% (SD \pm 12,849) nach sechs Monaten.

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorliegt.

Bei einer Annahme der Nullhypothese nach Shapiro-Wilk ($p=0,093$) lag eine Normverteilung der Differenz beider Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend ein t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten zu untersuchen.

Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes der Einsekundenkapazität von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 91,77 ($SD\pm 12,849$) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 90,70 ($SD\pm 13,195$) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,164$ $t=1,406$ $df(68)$, 95%-CI -0,449 – 2,594 $d=0,169$).

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung der zentralen Tendenz der FEV1 von drei zu sechs Monaten über die gesamte abhängige Stichprobe, wenngleich absolut mehr Proband*innen einen normwertigen FEV1 %-Sollwert nach sechs Monaten gegenüber der dreimonatigen Verlaufskontrolle erreichten. Darüber hinaus ließ sich schlussfolgern, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 einen weniger starken Effekt auf die FEV1 als auf die FVC ausübte.

4.4.2. FEV1 nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FEV1 nach 3 Monaten	Nicht Normwertig	5	3	2	10
	Normwertig ($\geq 80\%$)	22	31	6	59
Gesamt		27	34	8	69

Abbildung 35: FEV1 nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FEV1 nach 6 Monaten	Nicht Normwertig	3	3	2	8
	Normwertig ($\geq 80\%$)	24	31	6	61
Gesamt		27	34	8	69

Abbildung 36: FEV1 nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an normwertigen FEV1 %-Sollwerten zur dreimonatigen Verlaufskontrolle bei 81,48% ($n=22/27$). Nach 6 Monaten betrug der Anteil 88,89% ($n=24/27$). In Subgruppe 2 betrug der normwertige Anteil nach 3 Monaten 91,18% ($n=31/34$), nach 6 Monaten ebenfalls 91,18% ($n=31/34$). In Subgruppe 3 hat sich in Bezug auf den FEV1 %-Sollwert mit 75% ($n=6/8$) sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten absolut ebenfalls keine Veränderung gezeigt. Über alle Subgruppen zeigte sich nur in Subgruppe 1 in absoluten Zahlen eine Verbesserung des FEV1 %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragrupalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am FEV1 %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

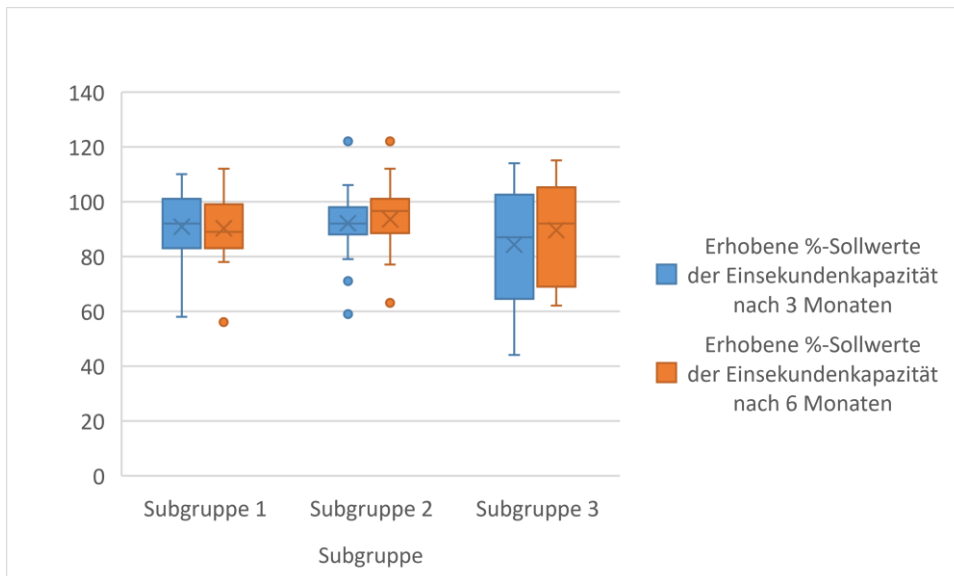


Abbildung 37: Mittelwert und Median der FEV1 nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 58% und nach 6 Monaten bei 56%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 92% und nach 6 Monaten bei 89%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 90,81% ($SD\pm 12,332$) und bei 90,30% ($SD\pm 11,668$) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 59% und nach 6 Monaten bei 55% der Einsekundenkapazität. Der Median lag nach 3 Monaten bei 92% und nach 6 Monaten bei 96,50%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 92,12% ($SD\pm 10,625$) und nach 6 Monaten bei 93,47% ($SD\pm 12,273$).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 44% der Einsekundenkapazität, nach 6 Monaten bei 62%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 87% und nach 6 Monaten bei 92%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 84,25% ($SD\pm 23,169$) und nach 6 Monaten bei 89,50% ($SD\pm 18,966$).

Es zeigte sich, dass sich die Minima der FEV1 %-Sollwerte von drei zu sechs Monaten in Subgruppe 1 und 2 leicht verschlechterten. In Subgruppe 3 wurde eine Verbesserung des Minimums von drei zu sechs Monaten beobachtet.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe wurde nachfolgend auf statistisch signifikante Unterschiede intragruppal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen intragruppal wurde dazu entweder der Wilcoxon- Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde nachfolgenden mittels t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests des %-Sollwertes der FEV1 in Subgruppe 1 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von

90,30 (SD±11,668) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 90,81 (SD±12,332) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,593$ $t= -0,541$ $df(26)$, 95%-CI -2,488 – 1,451 $d= -0,104$). Dementsprechend zeigte sich in Subgruppe 1 keine statistisch signifikante Verbesserung des FEV1 %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Für Subgruppe 2 wurde nachfolgend auch mittels des t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests des %-Sollwertes der FEV1 in Subgruppe 2 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 93,47 (SD±12,273) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 92,12 (SD±10,625) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,261$ $t= 1,144$ $df(33)$, 95%-CI -1,054 -3,759 $d= 0,196$). Demzufolge konnte auch in Subgruppe 2 keine statistisch signifikante Verbesserung des FEV1 %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten festgestellt werden.

In Subgruppe 3 wurde nachfolgend mittels des Wilcoxon- Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des Wilcoxon- Tests für Subgruppe 3 des %-Sollwertes der FEV1 von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen exakten Signifikanz von $p=0,031$ ($z=-2,527$ $n=8$) gab es einen signifikanten Unterschied in der zentralen Tendenz der Messwiederholungen des FEV1 %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Ergo konnte in Subgruppe 3 eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV1 %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten gezeigt werden. Die Effektstärke nach Cohen mit $r=0,89$ zeigte einen starken Effekt.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass in Subgruppe 1 und in Subgruppe 2 keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Messwiederholungen detektiert wurden. Hingegen war in Subgruppe 3, in der die Probanden und Probandinnen den schwersten Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, ein signifikanter Unterschied messbar. Dies erklärt sich auch durch die in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 wesentlich besseren Basiswerte.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterscheiden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,705$ nach 3 Monaten und $p=0,387$ nach 6 Monaten, ließen sich keine signifikanten Unterschiede am FEV1 %-Sollwert in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen ermitteln. Demnach zeigten sich intergruppal weder zwischen Subgruppe 1 und 2, zwischen Subgruppe 1 und 3, noch zwischen Subgruppe 2 und 3 signifikante Unterschiede.

Schlussfolgernd hatte die Subgruppe 3, deren Probanden und Probandinnen den schwersten Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatten, statistisch nicht signifikant schlechtere FEV1 %-Sollwerte Werte als Subgruppe 1 und 2.

4.4.3. FEV1 nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen von Alter, BMI und dem Geschlecht zu nicht normwertigen FEV1 %-Sollwert gebildet. Diese Analyse bezieht sich auf alle Probanden und Probandinnen, für die FEV1 %-Sollwerte vorlagen.

Normwertige FEV1 %-Sollwerte nach Altersgruppen:

		Nicht normwertig	Normwertig	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	2	23	25
	Alter 34-49 Jahren	0	21	21
	Alter 50-65 Jahren	9	28	37
	Alter 66-80 Jahren	2	9	11
Gesamt		13	81	94

Abbildung 38: FEV1 nach 3 Monaten im Sollwert ($\geq 80\%$) nach Altersgruppen

		Nicht normwertig	Normwertig	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	1	15	16
	Alter 34-49 Jahren	2	14	16
	Alter 50-65 Jahren	5	34	39
	Alter 66-80 Jahren	1	10	11
Gesamt		9	73	82

Abbildung 39: FEV1 nach 6 Monaten im Sollwert ($\geq 80\%$) nach Altersgruppen

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,024$) eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und nicht normwertigen FEV1 %-Sollwerten festgestellt werden. Bei 13 Proband*innen mit nicht normwertigen FEV1 %-Sollwerten lagen 11 Proband*innen in einer Altersspanne von 50-80 Jahren. An der der sechsmonatigen Verlaufskontrolle ($p=0,581$) wurde hingegen keine Korrelation festgestellt.

Normwertige FEV1 %-Sollwerte nach BMI-Klassifikation:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	4	4
	Normalgewicht	5	35	40
	Prä-Adipositas	7	30	37
	Adipositas Grad I	0	8	8
	Adipositas Grad II	1	4	5
Gesamt		13	81	94

Abbildung 40: rFEV1 nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	3	3
	Normalgewicht	4	32	36
	Prä-Adipositas	4	30	34
	Adipositas Grad I	0	6	6
	Adipositas Grad II	1	2	3
Gesamt		9	73	82

Abbildung 41: rFEV1 nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,909$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,889$) keine Korrelation zwischen dem BMI und nicht normwertigen FEV1 %-Sollwerten festgestellt werden.

Normwertiger FEV1 %-Sollwert nach Geschlecht:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	7	46	53
	Weiblich	6	35	41
Gesamt		13	81	94

Abbildung 42: rFEV1 nach 3 Monaten nach Geschlecht

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	4	47	51
	Weiblich	5	26	31
Gesamt		9	73	82

Abbildung 43: rFEV1 nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz keine Korrelation sowohl nach drei Monaten ($p=1,000$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,288$) zwischen dem Geschlecht und nicht normwertigen FEV1 %-Sollwerten festgestellt werden.

4.5. Altersbedingte relative Einsekundenkapazität (rFEV1)

4.5.1. rFEV1 der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der normwertigen %-Sollwerte der altersbedingten relativen Einsekundenkapazität drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Nicht normwertig	2	1.9	2.2
Normwertig ($\geq 80\%$)	91	85.0	97.8
Gesamt	93	86.9	100.0
Fehlend	14	13.1	
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 44: rFEV1 nach 3 Monaten gesamte Kohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Nicht normwertig	1	0.93	1.3
Normwertig ($\geq 80\%$)	76	71.03	98.7
Gesamt	77	71.96	100.0
Fehlend	30	28.04	
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 45: rFEV1 nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden an der gesamten Kohorte mit einem normwertigem altersbedingtem rFEV1 lag nach drei Monaten bei 97,8% (n=91/93). Nach sechs Monaten betrug dieser Anteil 98,7% (n=76/77) und damit 0,9 Prozentpunkte über dem Niveau der dreimonatigen Verlaufskontrolle. So ließen sich überwiegend keine pathologischen rFEV1 Sollwerte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten feststellen. Der Mittelwert lag nach drei Monaten bei 106,23% (SD \pm 12,682), nach sechs Monaten bei 103,86% (SD \pm 10,110). Der pathologische rFEV1 %-Sollwert nach drei Monaten lag bei 73% und nach sechs Monaten bei 75%. Berücksichtigt man, dass der männliche Proband mit einem pathologischen rFEV1 %-Sollwert zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle Asthmatiker war und begründet diesen mit der Komorbidität des Asthmas Bronchiale, so wurden keine pathologischen rFEV1 %-Sollwerte in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion nach sechs Monaten detektiert.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=65.

	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
Nicht normwertig	1	1.54
Normwertig ($\geq 80\%$)	64	98.46
Gesamt	65	100.0

Abbildung 46: rFEV1 nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	1	1.54
	Normwertig ($\geq 80\%$)	64	98.46
Gesamt		65	100.0

Abbildung 47: rFEV1 nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigt ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden mit normwertigen rFEV1 %-Sollwert lag sowohl bei der dreimonatigen als auch bei der sechsmonatigen Verlaufskontrolle bei 98,58% (n=64/65). Absolut erreichte ein Studienteilnehmer sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten einen normwertigen rFEV1 %-Sollwert nicht. Der pathologische altersbedingte rFEV1 %-Sollwert bei der dreimonatigen Verlaufskontrolle betrug schon erwähnte 73% und verbesserte sich intraindividuell nach 6 Monaten auf 85%. Der nicht-normwertige altersbedingte rFEV1 %-Sollwert nach sechs Monaten wurde dem zuvor genannten Asthmatiker zugeordnet. Demnach wurden unter Berücksichtigung des Asthma Bronchiale auch im Hinblick auf den paarweisen Vergleich keine pathologischen rFEV1 %-Sollwerte nach sechs Monaten in Folge von SARS-CoV-2 festgestellt.

Als nächstes wurde untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorliegt.

Beim Ablehnen der Nullhypothese nach Shapiro-Wilk lag keine Normalverteilung der Differenz beider gepaarten Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend mittels des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz der zentralen Tendenz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die abhängige Stichprobe des altersbedingten %-Sollwertes der rFEV1 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Auf einer zweiseitigen asymptotischen Signifikanz von $p=0,003$ ($z=-2,973$, $n=65$) übertraf die zentrale Tendenz der dreimonatigen Verlaufskontrolle signifikant die sechsmonatige Verlaufskontrolle. Die Effektstärke nach Cohen mit $r=0,37$ zeigt einen mittleren Effekt.

Dieses Ergebnis gilt es allerdings zu relativieren, da es sich in gleichen Teilen (n=64/65) nach drei und sechs Monaten um normwertige altersbedingte rFEV1 %-Sollwerte handelt und der Proband mit dem pathologischen rFEV1 %-Sollwert nach sechs Monaten Asthmatiker war. Somit wurde bei der Analyse der rFEV1 %-Sollwerte die Annahme gestützt, dass nach sechs Monaten keine messbaren pathologischen rFEV1 %-Sollwerte in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion vorlagen. Es wurde angenommen, dass der pathologische rFEV1 %-Sollwert auf das bronchiale Asthma zuzuführen war.

In Zusammenschau mit der in Teilen reduzierten Vitalkapazität, welche sich statistisch signifikant verbesserte und der weniger stark reduzierten Einsekundenkapazität, welche sich absolut verbesserte, wird durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 von einer restriktiven Ventilationsstörung ausgegangen, die sich von drei zu sechs Monaten erholte respektive teilweise normalisierte.

4.5.2. rFEV1 nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
rFEV1 nach 3 Monaten	Nicht normwertig	1	0	0	1
	Normwertig ($\geq 80\%$)	26	30	8	64
Gesamt		27	30	8	65

Abbildung 48: rFEV1 nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
rFEV1 nach 6 Monaten ($\geq 80\%$)	Nicht normwertig	0	1	0	1
	Normwertig ($\geq 80\%$)	27	29	8	64
Gesamt		27	30	8	65

Abbildung 49: rFEV1 nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an normwertigen rFEV1 %-Sollwerten nach drei Monaten bei 96,30% (n=26/27). Nach 6 Monaten betrug der Anteil 100% (n=27/27). In Subgruppe 2 betrug der normwertige Anteil nach 3 Monaten 100% (n=30/30), nach 6 Monate 96,67% (n=29/30). In Subgruppe 3 hat sich in Bezug auf den FEV1 %-Sollwert mit 100% (n=8/8) sowohl nach drei als auch sechs Monaten absolut keine Veränderung gezeigt. Über alle Subgruppen zeigte sich nur in Subgruppe 2 nach sechs Monaten ein pathologischer rFEV1 %-Sollwert. Der rFEV1 mit 75% am Sollwert in Subgruppe 2 wurde der schon erwähnten asthmatischen Person zugeordnet.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragruppalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am rFEV1 %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

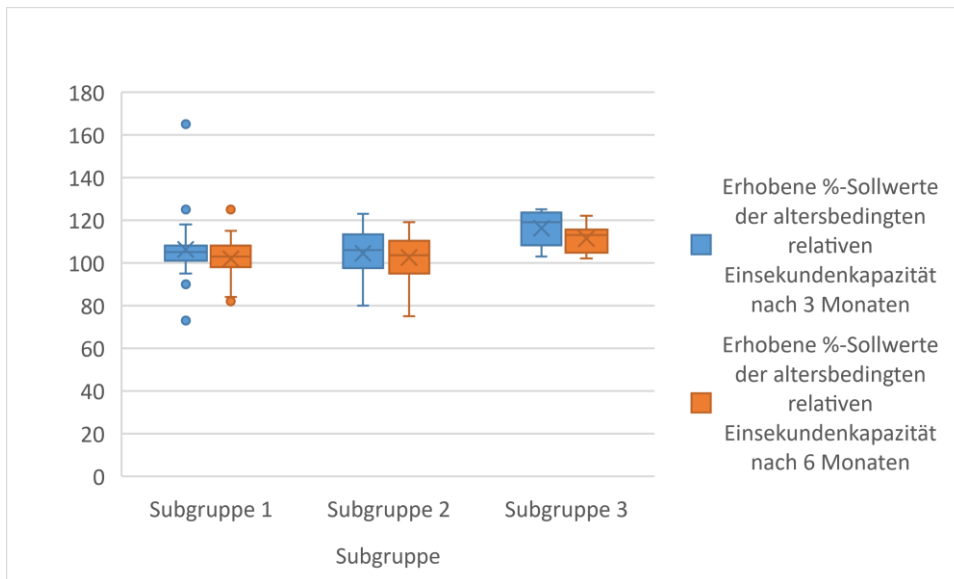


Abbildung 50: Mittelwert und Median der rFEV1 nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 73% und nach 6 Monaten bei 82%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 105% und nach 6 Monaten bei 103%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 106,19% (SD±15,355) und bei 101,89% (SD±9,924) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 80% und nach 6 Monaten bei 75% der relativen Einsekundenkapazität. Der Median lag nach 3 Monaten bei 106% und nach 6 Monaten bei 103,50%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 104,43% (SD±10,975) und nach 6 Monaten bei 102,57% (SD±10,092).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 103% der relativen Einsekundenkapazität, nach 6 Monaten bei 102%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 119% und nach 6 Monaten bei 113%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 116,13% (SD±8,288) und nach 6 Monaten bei 111,38% (SD±6,632).

Es zeigte sich, dass über alle Subgruppen mit Ausnahme des asthmatischen Probanden in Subgruppe 2 keine pathologischen rFEV1 %-Sollwerte nach sechs Monaten vorlagen.

Aufgrund der Normwertigkeit der rFEV1 %-Sollwerte wurde sowohl auf eine intragruppale Analyse der zentralen Tendenzen von drei zu sechs Monaten (t-Test/Wilcoxon) als auch auf eine intergrupale Auswertung mittels des Kruskal-Wallis Test verzichtet.

Zusammenfassend ließ sich anhand eines normwertigen rFEV %-Sollwertes über fast die gesamte Untersuchungsgruppe zeigen, dass es sich unabhängig des Schweregrades der Infektion um restriktive Lungenfunktionsstörungen in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion handelt. Ungeachtet der Tatsache, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede des FVC %-Sollwertes intergruppal detektiert wurden, zeigten sich in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten, in Zusammenschau mit normwertigen rFEV1

%-Sollwerten und in Bezug auf die Gradierung der Deutschen Atemwegsliga, ausschließlich milde (Grad I) restriktive Ventilationsstörungen. Hingegen wurden in Subgruppe 3 nach drei Monaten auch mittelschwere und schwere restriktive Ventilationsstörungen (Grad II und Grad III) detektiert und nach sechs Monaten immerhin noch mittelschwere restriktive Ventilationsstörungen. Schlussfolgernd wurde zwischen milden und mittelschweren COVID-19 Verläufen keine Unterschiede in der Schwere der Restriktion beobachtet, während Schwererkrankte eine deutlich stärkere restriktive Ventilationsstörung aufwiesen. Zusätzlich wurde insbesondere bei den Schwererkrankten mit der stärksten restriktiven Einschränkung im Verlauf von drei zu sechs Monaten eine signifikante Verbesserung respektive teilweise Normalisierung beobachtet.

4.5.3. rFEV1 nach Korrelationsanalyse

Auf Korrelationsanalysen von rFEV1 %-Sollwerten mit dem Alter, dem BMI und dem Geschlecht wurde verzichtet, da es sich um fast ausschließlich normwertige rFEV1 %-Sollwerte handelt.

4.6. Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25-75% der FVC (FEF25-75%)

4.6.1. FEF25-75% der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der erreichten Normwerte am Z-Score des forcierten expiratorischen Flusses im Abschnitt von 25%-75% der FVC drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Nicht normwertig	5	4.67	5.7
Normwertig (Z-Score $\geq -1,645$)	83	77.57	94.3
Gesamt	88	82.2	100.0
Fehlend	19	17.8	
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 51: FEF25-75% nach 3 Monaten gesamte Kohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Nicht normwertig	3	2.8	4.7
Normwertig (Z-Score $\geq -1,645$)	61	57.0	95.3
Gesamt	64	59.8	100.0
Fehlend	43	40.2	
Gesamt	107	100.0	

Abbildung 52: FEF25-75% nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen an der gesamten Kohorte mit einem normwertigem FEF25-75% Z-Score lag nach drei Monaten bei 94,3% (n=83/88). Nach sechs Monaten betrug dieser Anteil 95,3% (n=61/64) und lag damit 1 Prozentpunkt über dem Niveau der dreimonatigen Verlaufskontrolle.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=49.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	2	4.08
	Normwertig (Z-Score $\geq -1,645$)	47	95.92
Gesamt		49	100.0

Abbildung 53: FEF25-75% nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	2	4.08
	Normwertig (Z-Score $\geq -1,645$)	47	95.92
Gesamt		49	100.0

Abbildung 54: FEF25-75% nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Sowohl zur dreimonatigen als auch zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle lag der normwertige Anteil bei 95,92% (n=47/49). Auffallend war, dass das Minimum, ein Z-Score des FEF25-75% von -2,09 nach drei Monaten und einem Z-Score der FEF25-75% von -2,37 nach sechs Monaten demselben Asthmatiker zugeordnet wurde, dessen zuvor altersbedingter rFEV1 %-Sollwert nach sechs Monaten pathologisch war. Damit zeigte sich, dass fast ausschließlich normwertige FEF25-75% Werte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten vorlagen. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem zuvor analysierten Lungenfunktionsparameter rFEV1.

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorliegt.

Bei einem Ablehnen der Nullhypothese nach Shapiro-Wilk lag keine Normalverteilung der Differenz beider gepaarten Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend der Wilcoxon-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten zu untersuchen.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für den Z-Score des forcierten expiratorischen Flusses über 25-75% der ausgeatmeten Vitalkapazität von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,001$ ($z=-3,203$ $n=49$) übertraf die zentrale Tendenz der

dreimonatigen Verlaufskontrolle signifikant die sechsmonatige Verlaufskontrolle. Die Effektstärke nach Cohen mit $r = 0,46$ zeigte einen starken Effekt.

Dieses Ergebnis ist ebenso wie die Analyse der rFEV1 relativierend zu betrachten, da es sich in gleichen Teilen ($n=47/49$) um normwertige Z-Scores des FEF25-75% nach drei und sechs Monaten handelt. Dieses Ergebnis lässt auch durch die pathologischen FEF25-75% des asthmatischen Probanden begründen, welches nach sechs Monaten (-2,37) schlechter als nach drei Monaten (-2,09) ausfiel.

Zusammenfassend ließen sich überwiegend normwertige Z-Scores des forcierten expiratorischen Flusses messen und mithin überwiegend keine Obstruktionen der peripheren Atemwege in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion.

4.6.2. FEF25%-75% nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messzeitpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FEF25-75% der FVC nach 3 Monaten	Nicht Normwertig	1	1	0	10
	Normwertig ($\geq -1,645$)	18	23	6	47
Gesamt		19	24	6	49

Abbildung 55: FEF25-75% nach 3 Monaten Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
FEF25-75% der FVC nach 6 Monaten	Nicht Normwertig	1	1	0	2
	Normwertig ($\geq -1,634$)	18	23	6	47
Gesamt		19	24	6	49

Abbildung 56: FEF25-75% nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an normwertigem FEF25-75% nach drei als auch nach sechs Monaten bei 94,74% ($n=18/19$). In Subgruppe 2 betrug der normwertige Anteil sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten 95,83% ($n=23/24$). In Subgruppe 3 hat sich in Bezug auf den FEF25-75% mit 100% sowohl nach drei als auch sechs Monaten absolut ebenfalls keine Veränderung gezeigt ($n=6/6$). Über alle Subgruppen war Subgruppe 3 die einzige, in der sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten keine pathologischen FEF25-75% Werte gemessen wurden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass überwiegend keine messbaren obstruktiven Lungenfunktionsstörungen der distalen Atemwege vorlagen und der Schweregrad der Infektion nicht mit pathologischen FEF25-75% Werten korrelierte. Der asthmatische Proband wurde der Subgruppe 2 zugeordnet.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch den intragrupalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima an dem FEF25-75% der FVC von drei zu sechs Monaten.

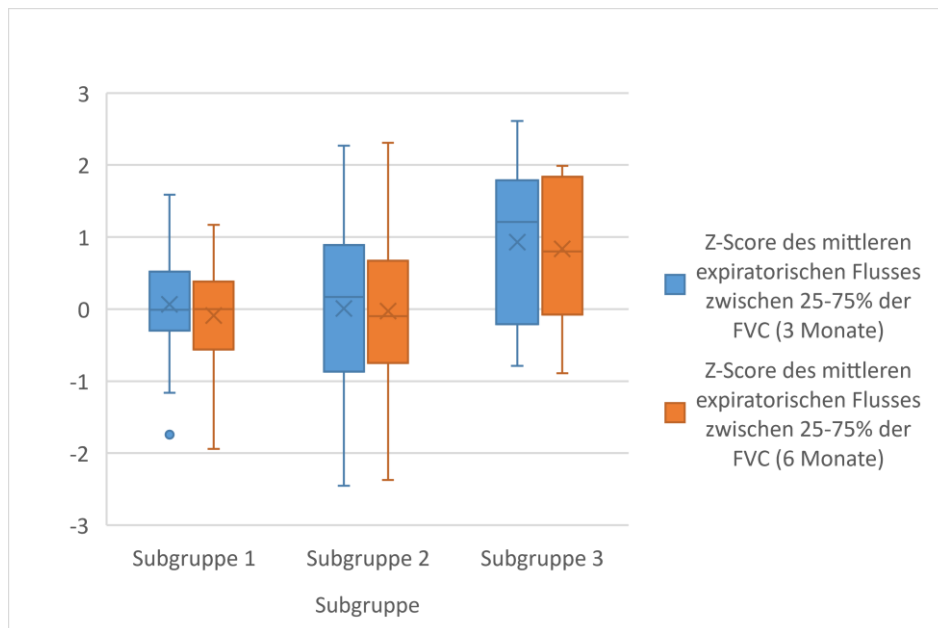


Abbildung 57: Mittelwert und Median des FEF25-75% nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei -1,74 und nach 6 Monaten bei -1,94. Der Median lag nach 3 Monaten bei 0,11 und nach 6 Monaten bei 0. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 0,279 (SD±0,778) und bei -0,148 (SD±0,731) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei -2,09 und nach 6 Monaten bei -2,37 des FEF25-75% der FVC. Der Median lag nach 3 Monaten bei 0,11 und nach 6 Monaten bei 0. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 0,201 (SD±1,124) und nach 6 Monaten bei -0,713 (SD±0,80). In Subgruppe 2 findet sich die bereits erwähnte männlichen asthmatische Person, deren Z-Score des FEF25-75% -2,09 nach 3 Monaten und -2,37 nach 6 Monaten betrug.

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei -0,79 FEF25-75% der FVC, nach 6 Monaten bei -0,89. Der Median lag nach 3 Monaten bei 0,625 und nach 6 Monaten bei 0,27. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 0,793 (SD±1,389) und nach 6 Monaten bei 0,507 (SD±1,135).

Es zeigte sich, dass Subgruppe 3 die einzige Subgruppe war, die keine pathologischen FEF25-75% Werte aufwies.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe wurde anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede intragrupal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen intragruppal wurde dazu entweder der Wilcoxon-Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde nachfolgend mittels t-Test auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei nach sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des Z-Scores der FEF25-75% der FVC in Subgruppe 1 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von $-0,1484$ ($SD \pm 0,73064$) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert $0,0279$ ($SD \pm 0,77785$) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,061$ $t = -1,199$ $df(18)$, $95\%-CI -0,36164 - 0,00900$ $d = -0,459$). Demzufolge konnte in Subgruppe 1, bei ohnehin gleichzeitigen normwertigen FEF25-75% Werten ($n=18/19$), keine Verbesserung der zentralen Tendenz von drei zu sechs Monaten des FEF25-75% Wertes festgestellt werden.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 2 des Z-Scores der FEF25-75% der FVC von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen asymptotischen Signifikanz von $p=0,05$ ($z=-1,958$ $n=24$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des FEF25-75% Wertes.

Da in Subgruppe 3 keine pathologischen FEF25-75% Werte vorlagen, entfiel die Berechnung nach Signifikanz der Messwiederholungen.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in den Messwiederholungen intragruppal für die beiden Subgruppen 1 und 2 bestand.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterschieden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,554$ nach 3 Monaten und $p=0,481$ nach 6 Monaten ließen sich keine signifikanten Unterschiede am FEF25-75% der FVC in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen beobachten. Demnach zeigten sich intergruppal weder zwischen Subgruppe 1 und 2, zwischen Subgruppe 1 und 3, noch zwischen Subgruppe 2 und 3 signifikante Unterschiede.

Demzufolge deckten sich die Ergebnisse der Auswertung der FEF25-75% mit den Ergebnissen der rFEV1, dass bei Probandinnen und Probanden dieser Studie eine SARS-CoV-2 Infektion mit restriktiven Ventilationsstörungen einherging und fast ausschließlich keine Obstruktionen der peripheren Atemwege vorlagen.

4.6.3. FEF25-75% nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen von Alter, dem BMI und dem Geschlecht zu normwertigen FEF25-75% gebildet. Diese Analyse bezieht sich auf alle Probanden und Probandinnen bei denen FEF25-75% Werte vorlagen.

Normwertiger FEF25-75% nach Altersgruppen:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	3	22	25
	Alter 34-49 Jahren	0	21	21
	Alter 50-65 Jahren	2	29	31
	Alter 66-80 Jahren	0	11	11
Gesamt		5	83	88

Abbildung 58: FEF25-75% nach 3 Monaten nach Altersgruppe

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	1	9	10
	Alter 34-49 Jahren	0	13	13
	Alter 50-65 Jahren	2	29	31
	Alter 66-80 Jahren	0	10	10
Gesamt		3	61	64

Abbildung 59: FEF25-75% nach 6 Monaten nach Altersgruppe

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,579$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,826$) keine Korrelation zwischen dem Alter und nicht normwertigen FEF25-75% Werten festgestellt werden.

Normwertiger FEF25-75% nach BMI:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	4	4
	Normalgewicht	3	36	39
	Prä-Adipositas	2	32	34
	Adipositas Grad I	0	6	6
	Adipositas Grad II	0	5	5
Gesamt		5	83	88

Abbildung 60: FEF25-75% nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	1	2	3
	Normalgewicht	0	24	24
	Prä-Adipositas	2	27	29
	Adipositas Grad I	0	5	5
	Adipositas Grad II	0	3	3
Gesamt		3	61	64

Abbildung 61: FEF25-75% nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,979$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,649$) keine Korrelation zwischen dem BMI und

nicht normwertigen FEF25-75% Werten festgestellt werden.

Normwertiger FEF25-75% nach Geschlecht:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	3	44	47
	Weiblich	2	39	41
Gesamt		5	83	88

Abbildung 62: FEF25-75% nach 3 Monaten nach Geschlecht

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq -1,645$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	3	38	41
	Weiblich	0	23	23
Gesamt		3	61	64

Abbildung 63: FEF25-75% nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=1,000$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,298$) keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und nicht normwertigen FEF25-75% Werten festgestellt werden.

4.7. Totale Lungenkapazität (TLC)

4.7.1. TLC der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der normwertigen %-Sollwerte der totalen Lungenkapazität drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen - zunächst über die gesamte Kohorte.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nicht normwertig	11	10.3	13.3	13.3
	Normwertig ($\geq 80\%$)	72	67.3	86.7	100.0
	Gesamt	83	77.6	100.0	
Fehlend		24	22.4		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 64: TLC nach 3 Monaten gesamte Kohorte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nicht normwertig	9	8.4	12.5	12.5
	Normwertig ($\geq 80\%$)	63	58.9	87.5	100.0
	Gesamt	72	67.3	100.0	
Fehlend		35	32.7		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 65: TLC nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden an der gesamten Kohorte, mit einem

normwertigen TLC %-Sollwert lag nach drei Monaten bei 86,7% (n=72/83). Nach sechs Monaten betrug der Anteil 87,5% (n=63/72) und lag damit 0,8 Prozentpunkte über dem Niveau nach drei Monaten und hat sich dementsprechend kaum verbessert. Entsprechend lag der Mittelwert nach drei Monaten bei 93,80% (SD±13,113), nach sechs Monaten bei 94,49% (SD±12,116).

TLC %-Sollwerte >120% lagen nicht vor, sodass alle Sollwerte ≥80% gleich dem normwertigen Anteil entsprechen.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=54.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	7	12.96
	Normwertig (≥80%)	47	87.04
Gesamt		54	100.0

Abbildung 66: TLC nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Nicht normwertig	7	12.96
	Normwertig (≥80%)	47	87.04
Gesamt		54	100.0

Abbildung 67: TLC nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Es zeigte sich, dass 87,04% aller Proband*innen (n=47/54) einen normwertigen TLC am Sollwert sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten erreichten und dementsprechend absolut keine Veränderung aufwiesen. Der Mittelwert nach drei Monaten lag bei 93,50% (SD±12,390) und nach sechs Monaten bei 93,98% (SD±11,313).

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorliegt.

Bei einem Annehmen der Nullhypothese nach Shapiro-Wilk (p=0,487) lag eine Normalverteilung der Differenz beider Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend ein t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten zu untersuchen.

Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Untersuchungsgruppe des %-Sollwertes der totalen Lungenkapazität von drei Monaten zu sechs Monaten: Der Mittelwert nach sechs Monaten von 93,98% (SD±11,313) war nicht signifikant größer als der Mittelwert 93,50%

(SD±12,390) nach drei Monaten (zweiseitiges p=0,723 t=1,406 df(53), 95%-CI -2,229 – 3,192 d=0,169).

Es zeigte sich, dass absolut gesehen die TLC mittels der Single Breath Method sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten keine Unterschiede am Anteil der Normwerte aufwiesen. Über die gepaarte Studienpopulation wurde auch kein statistisch signifikanter Unterschied in der zentralen Tendenz der Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten beobachtet. Auffallend waren dennoch verbesserte TLC %-Sollwerte unterhalb der Sollwertgrenze von 80%. So betrug der TLC Sollwert an der 5. Perzentile nach drei Monaten 69,25% und 72% nach sechs Monaten. Das Minimum lag nach drei Monaten bei 47% des Sollwertes der TLC und bei 65% nach 6 Monaten.

Betrachtet man zusammenfassend nicht normwertige TLC %-Sollwerte mit nicht normwertigen FVC %-Sollwerten, sowie weniger stark pathologische FEV1 %-Sollwerte mit normwertigen rFEV1 %-Sollwerten, so belegen die Lungenfunktionsmessungen die schon erwähnte restriktive Lungenfunktionsstörung.

4.7.2. TLC nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messzeitpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
TLC nach 3 Monaten (≥80%)	Nicht Normwertig	2	1	4	7
	Normwertig	22	22	3	47
Gesamt		24	23	7	54

Abbildung 68: TLC nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
TLC nach 6 Monaten (≥80%)	Nicht Normwertig	3	1	3	7
	Normwertig	21	22	4	47
Gesamt		24	23	7	54

Abbildung 69: TLC nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an normwertigen TLC %-Sollwerten nach drei Monaten bei 91,67% (n=22/24). Nach 6 Monaten betrug der Anteil 87,5% (n=21/24). In Subgruppe 2 betrug der normwertige Anteil sowohl nach drei Monaten als auch nach sechs Monate 95,65% (n=22/22). In Subgruppe 3 konnten nur bei 42,86% (n=3/4) der Studienteilnehmer*innen eine normwertige TLC nach 3 Monaten festgestellt werden. Nach 6 Monaten betrug dieser Anteil 57,14% (n=4/7). Prozentual befanden sich in Subgruppe 3 die meistens pathologischen TLC %-Sollwerte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten. Über alle Subgruppen zeigten die absoluten Zahlen nur in Subgruppe 3 eine Verbesserung der TLC %-Sollwerte von drei zu

sechs Monaten.

Im Nachfolgenden werden die nicht-normwertigen TLC %-Sollwerte anhand ihrer Einschränkungen nach Klassifikation der Deutschen Atemwegsliga dargestellt. Demnach gilt eine leichte Einschränkung bei TLC %-Sollwerten >70%, eine mittelschwere Einschränkung bei TLC %-Sollwerten <70-50% und schwere Einschränkungen bei TLC %-Sollwerten <50%.²⁵

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Leichte TLC- Einschränkung nach 3 Monaten	1	1	2	4
Mittelschwere TLC- Einschränkung nach 3 Monaten	1	0	0	1
Schwere TLC- Einschränkung nach 3 Monaten	0	0	1	1

Abbildung 70: TLC- Einschränkung nach 3 Monaten nach Subgruppen

	Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
Leichte TLC- Einschränkung nach 6 Monaten	2	1	2	5
Mittelschwere TLC- Einschränkung nach 6 Monaten	1	0	1	2
Schwere TLC- Einschränkung nach 6 Monaten	0	0	0	0

Abbildung 71: TLC- Einschränkung nach 6 Monaten nach Subgruppen

Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle wurden insbesondere in Subgruppe 3 auch schwere TLC-Einschränkungen beobachtet, während zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle ausschließlich mittelschwere und leichte TLC-Einschränkungen detektiert wurden. Es zeigte sich, dass in der Zusammenschau mit der FVC, die die Schwere einer restriktiven Ventilationsstörung determiniert und normwertiger rFEV1, eine echte Restriktion insbesondere in Subgruppe 3 beobachtet wurde. Die Gesamtzahl an vorhanden paarigen TLC %-Sollwerten (n=54) ist aber nicht kongruent mit vorhanden FVC %-Sollwerten (n=69), wodurch sich erklären ließe, dass mehr FVC %-Sollwert Einschränkungen als TLC %-Sollwert Einschränkungen gemessen wurden, die beide für echte restriktive Ventilationsstörungen obligatorisch sind. Eine Alternative stellt das unspezifische Muster dar (non-specific pattern/NSP), bei welchem normale TLC, verminderte FVC und normale rFEV1 beobachtet werden.⁵²

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragruppalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am TLC %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

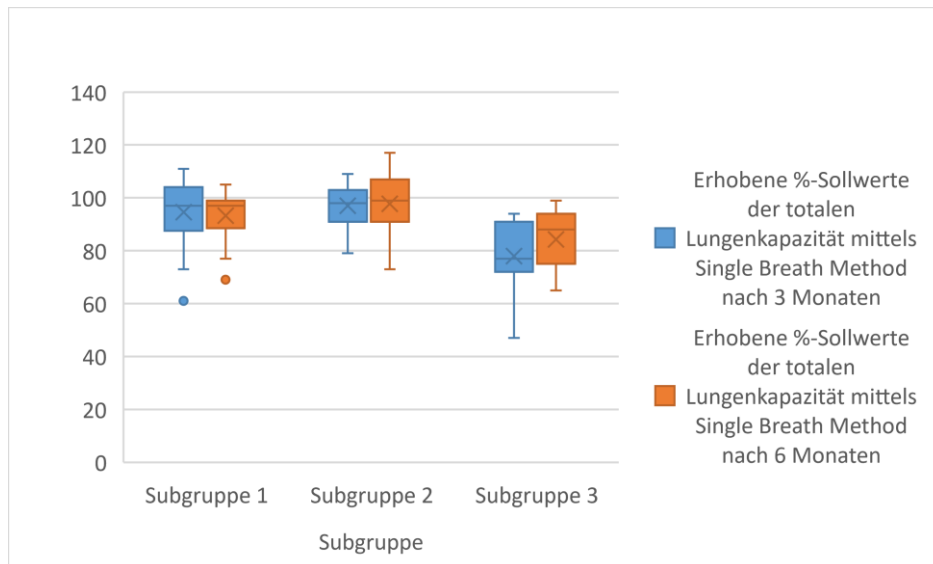


Abbildung 72: Mittelwert und Median der TLC nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 61% und nach 6 Monaten bei 69%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 97% und nach 6 Monaten ebenfalls bei 97%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 94,63% ($SD \pm 11,999$) und bei 93,21% ($SD \pm 9,046$) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 79% und nach 6 Monaten bei 73% der totalen Lungenkapazität. Der Median lag nach 3 Monaten bei 98% und nach 6 Monaten bei 99%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 97,04% ($SD \pm 7,431$) und nach 6 Monaten bei 97,74% ($SD \pm 11,202$).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 47% der TLC, nach 6 Monaten bei 65%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 77% und nach 6 Monaten bei 88%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 78% ($SD \pm 16,371$) und nach 6 Monaten bei 84,29% ($SD \pm 12,433$).

TLC %-Sollwerte >120% lagen bekanntlich nicht vor und folglich auch in keiner der drei Subgruppen.

Es zeigte sich, dass in Subgruppe 1 und 3 die jeweiligen Minima sich von drei zu sechs Monaten verbesserten. Die pathologischsten TLC %-Sollwerte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten fanden sich in Subgruppe 3.

Nachfolgend wurde entweder mittels des Wilcoxon-Tests oder des t-Tests gezeigt, ob sich die zentralen Tendenzen über alle 3 Subgruppen intragruppal von drei zu sechs Monaten verbesserten.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe, wurde anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede intragruppal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen intragruppal wurde dazu entweder der Wilcoxon-Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde nachfolgend mittels des t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes der TLC in Subgruppe 1 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 93,21 (SD±9,048) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 94,63 (SD±11,999) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,485$ $t= -0,709$ $df(23)$, 95%-CI -5,550 – 2,717 $d= -0,145$). Dementsprechend zeigte sich in Subgruppe 1 kein signifikanter Unterschied des TLC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes der TLC in Subgruppe 2 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 97,74 (SD±11,202) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 97,04 (SD±7,431) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,751$ $t= 0,322$ $df(22)$, 95%-CI -3,790 – 5,181 $d= -0,067$). Demzufolge zeigte sich in Subgruppe 2 ebenfalls kein signifikanter Unterschied des TLC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 3 des %-Sollwertes der TLC von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen exakten Signifikanz von $p=0,094$ ($z=-1,892$ $n=7$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des TLC %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Schlussfolgernd konnte auch in Subgruppe 3 keine statistisch signifikante Verbesserung von drei zu sechs Monaten gezeigt werden, wenngleich die pathologischsten TLC %-Sollwerte sich intraindividuell deutlich verbesserten respektive teilweise normalisierten.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass es in allen drei Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied der Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten und dementsprechend keine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den Messpunkten beobachtet wurde. Dennoch wurde insbesondere in Subgruppe 3 eine Verbesserung des Minimums von 47% auf 65% als auch eine Verbesserung des Mittelwertes von 78% auf 84,29% detektiert.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterscheiden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,012$ nach 3 Monaten und $p=0,041$ nach 6 Monaten ließen sich signifikante Unterschiede des TLC %-Sollwertes in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen beobachten.

Im Folgenden wurde auf Basis des post-hoc Tests geprüft, zwischen welchen Subgruppen signifikante Unterschiede in der zentralen Tendenz zur dreimonatigen als auch zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle vorlagen.

Es zeigte sich, dass sich die zentralen Tendenzen nach 3 Monaten von Subgruppe 1 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,026$ nach Bonferroni) und von Subgruppe 2 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,011$ nach Bonferroni) signifikant unterschieden. Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 2 und Subgruppe 3 zeigte einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,53$. Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 1 und Subgruppe 3 zeigte einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,47$.

Die zentrale Tendenz nach 6 Monaten von Subgruppe 2 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,038$ nach Bonferroni) unterschied sich weiterhin signifikant, während sich die zentrale Tendenz von Subgruppe 1 zu Subgruppe 3 nicht mehr signifikant unterschied (angepasste Sig. $p=0,283$ nach Bonferroni). Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 2 und Subgruppe 3 zeigte einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,45$.

Schlussfolgernd übertraf nach drei Monaten die Subgruppe 1 signifikant die Subgruppe 3 und die Subgruppe 2 ebenfalls die Subgruppe 3. Nach 6 Monaten übertraf die Subgruppe 2 signifikant die Subgruppe 3.

Demzufolge hatten die Probandinnen und Probanden in Subgruppe 3, welche den schwersten Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, signifikant schlechtere TLC %-Sollwerte als Subgruppe 1 und Subgruppe 2 nach drei Monaten und als Subgruppe 2 nach sechs Monaten. Daraus ließ sich ableiten, dass der TLC %-Sollwert mit der Schwere der Infektion korreliert und sich schwere als auch mittelschwere restriktive Lungenfunktionsstörungen ausschließlich bei Probandinnen und Probanden zeigten, die den schwersten Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion aufwiesen. Erneut zeigte sich, dass milde und mittelschwere Verläufe einer COVID-19 Erkrankung zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden im totalen Lungenvolumen führen und in den jeweiligen Subgruppen nur milde restriktive Lungenfunktionsstörungen nach der Deutschen Atemwegliga beobachtet wurden. In Subgruppe 3 wurden ausschließlich echte Restriktionen detektiert, während in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 neben messbaren milden restriktiven Ventilationsstörungen auch die Möglichkeit eines unspezifischen Musters besteht. Der TLC %-Sollwert verbesserte respektive teilweise normalisierte sich intraindividuell, aber nicht statistisch signifikant von drei zu sechs Monaten.

4.7.3. TLC nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen zum Alter, BMI und dem Geschlecht am normwertigen TLC %-Sollwert gebildet. Diese Analyse bezieht sich auf alle Probanden und Probandinnen, bei denen TLC %-Sollwerten vorlagen.

Normwertiger TLC %-Sollwert nach Altersgruppen:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	2	22	24
	Alter 34-49 Jahren	3	16	19
	Alter 50-65 Jahren	4	26	30
	Alter 66-80 Jahren	2	8	10
Gesamt		11	72	83

Abbildung 73: TLC nach 3 Monaten nach Altersgruppen

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	1	13	14
	Alter 34-49 Jahren	1	14	15
	Alter 50-65 Jahren	5	27	32
	Alter 66-80 Jahren	2	9	11
Gesamt		9	63	72

Abbildung 74: TLC nach 6 Monaten nach Altersgruppen

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,386$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,352$) keine Korrelation zwischen dem Alter und nicht normwertigen TLC %-Sollwerten festgestellt werden.

Normwertiger TLC %-Sollwert nach BMI-Klassifikation:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	4	4
	Normalgewicht	4	34	38
	Prä-Adipositas	2	29	31
	Adipositas Grad I	2	4	6
	Adipositas Grad II	3	1	4
Gesamt		11	72	83

Abbildung 75: TLC nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	3	3
	Normalgewicht	3	27	30
	Prä-Adipositas	4	29	33
	Adipositas Grad I	0	3	3
	Adipositas Grad II	2	1	3
Gesamt		9	63	72

Abbildung 76: TLC nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,152$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,137$) keine Korrelation zwischen dem BMI und nicht normwertigen TLC %-Sollwerten festgestellt werden.

Normwertiger TLC %-Sollwert nach Geschlecht:

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	4	41	45
	Weiblich	7	31	38
Gesamt		11	72	83

Abbildung 77: TLC nach 3 Monaten nach Geschlecht

		Nicht normwertig	Normwertig ($\geq 80\%$)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	5	42	47
	Weiblich	4	21	25
Gesamt		9	63	72

Abbildung 78: TLC nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,610$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,340$) keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und nicht normwertigen TLC %-Sollwerten festgestellt werden.

4.8. Transferfaktor (DLCO)

4.8.1. DLCO der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der erreichten %-Sollwerte des Transferfaktors drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen. Zunächst über die gesamte Kohorte.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(<80%)	26	24.3	30.6	30.6
	($\geq 80\%$)	59	55.1	69.4	100.0
	Gesamt	85	79.4	100.0	
Fehlend		22	20.6		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 79: DLCO nach 3 Monaten gesamte Kohorte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(<80%)	24	22.4	32.0	32.0
	($\geq 80\%$)	51	47.7	68.0	100.0
	Gesamt	75	70.1	100.0	
Fehlend		32	29.9		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 80: DLCO nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden an der gesamten Kohorte mit einem DLCO $\geq 80\%$ am erreichten %-Sollwert lag nach drei Monaten bei 69,4% (n=59/85). Nach sechs Monaten betrug dieser Anteil 68% (n=51/75) und lag damit 1,4 Prozentpunkte unter dem Niveau der dreimonatigen Verlaufskontrolle. Der Mittelwert lag nach drei Monaten bei 89,28% (SD \pm 17,864), nach 6 Monaten bei 89,43% (SD \pm 16,502). Prozentual zeigte sich keine Verbesserung über die gesamte Kohorte.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigen die nachfolgenden zwei Abbildungen. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=58

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	(<80%)	19	32,76
	($\geq 80\%$)	39	67.24
Gesamt		58	100.0

Abbildung 81: DLCO nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	(<80%)	20	34.48
	($\geq 80\%$)	38	65.52
Gesamt		58	100.0

Abbildung 82: DLCO nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle lag der Anteil der Probandinnen und Probanden mit einem DLCO $\geq 80\%$ am Sollwert bei 67,24% (n=39/58). Nach 6 Monaten lag dieser bei 65,52% (n=38/58) und somit 1,72% Prozentpunkte unter dem Wert nach 3 Monaten. Der Mittelwert lag nach drei Monaten bei 89,76% (SD \pm 19,570), nach 6 Monaten bei 89,14% (SD \pm 17,565). Allerdings zeigte sich beim Minimum eine Verbesserung von 34% am DLCO %-Sollwert nach 3 Monaten zu 58% nach 6 Monaten.

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorlag.

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigte ein kongruentes Ergebnis zur gesamten Kohorte. Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle lag der Anteil der Probandinnen und Probanden mit einem DLCO $\geq 80\%$ am Sollwert bei 67,24% (n=39/58). Nach 6 Monaten lag dieser bei 65,52% (n=38/58) und somit 1,72% Prozentpunkte unter dem Wert nach 3 Monaten. Der Mittelwert lag nach drei Monaten bei 89,76% (SD \pm 19,570), nach 6 Monaten bei 89,14% (SD \pm 17,565). Allerdings zeigte sich beim Minimum eine Verbesserung von 34% am DLCO %-Sollwert nach 3 Monaten zu 58% nach 6 Monaten.

Bei einem Ablehnen der Nullhypothese nach Shapiro-Wilk lag keine Normalverteilung der Differenz beider Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend mittels des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz der Messergebnisse von drei zu sechs Monaten getestet.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die abhängige Stichprobe des %-Sollwertes der DLCO von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,549$ ($z=-0,599$ $n=58$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des DLCO %-Sollwertes von drei nach sechs Monaten.

Schlussfolgernd waren keine signifikanten Unterschiede der zentralen Tendenz von drei zu sechs Monaten ersichtlich und dementsprechend eine signifikante Verbesserung des DLCO %-Sollwertes. Bei circa 1/3 der Studienpopulation lagen zu beiden Messpunkten die DLCO %-Sollwerte nicht im Normbereich. Auffallend waren verbesserte DLCO %-Sollwerte unterhalb der 80%-Sollwertgrenze: Neben der schon angesprochenen Verbesserung des Minimums von 34% nach drei Monaten zu 58% nach sechs Monaten verbesserten sich auch die kleinsten drei Werte, welche nach 3 Monaten zwischen 34-57% und nach 6 Monaten zwischen 58%-61% lagen. So kann zumindest eine intraindividuelle Verbesserung gezeigt werden, wengleich ohne statistische Signifikanz.

4.8.2. DLCO nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
DLCO nach 3 Monaten	(<80%)	7	6	6	19
	(≥80%)	17	21	1	39
Gesamt		24	27	7	58

Abbildung 83: DLCO nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
DLCO nach 6 Monaten	(<80%)	8	7	5	20
	(≥80%)	16	20	2	38
Gesamt		24	27	7	58

Abbildung 84: DLCO nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil von DLCO Sollwerten $\geq 80\%$ bei 70,83% ($n=17/24$). Nach 6 Monaten betrug der Anteil 66,67% ($n=16/24$). In Subgruppe 2 betrug der Anteil nach 3 Monaten 77,78% ($n=21/27$), nach 6 Monaten lag dieser bei 74,07% ($n=20/27$). In Subgruppe 3 wurden nur bei 14,29% ($n=1/7$) der Studienteilnehmer*innen ein DLCO von $\geq 80\%$ nach 3

Monaten festgestellt, nach 6 Monaten betrug dieser Anteil 28,57% (n=2/7). Auch bei dem DLCO zeigte die Lungenrestriktion, hervorgerufen durch die interstitielle Lungenerkrankung in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion, eine Veränderung der Funktion und damit der Diffusionskapazität insbesondere in Subgruppe 3.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragrupalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am DLCO %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

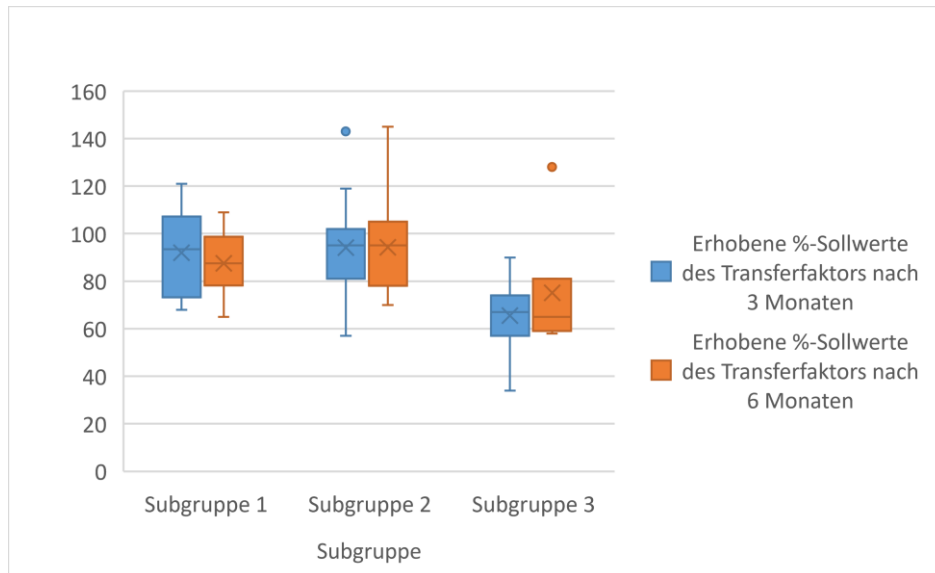


Abbildung 85: Mittelwert und Median des DLCO nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 68% und nach 6 Monaten bei 65% des Transferfaktors. Der Median lag nach 3 Monaten bei 93,50% und nach 6 Monaten bei 87,50%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 91,92% (SD±17,197) und bei 87,46% (SD±12,968) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 57% und nach 6 Monaten bei 70% des Sollwertes der Diffusionskapazität. Der Median lag nach drei und sechs Monaten jeweils bei 95%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 94,11% (SD±18,124) und nach 6 Monaten bei 94,26% (SD±17,415).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 34% des Sollwertes der DLCO, nach 6 Monaten bei 58%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 67% und nach 6 Monaten bei 65%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 65,57% (SD±17,174) und nach 6 Monaten bei 75,14% (SD±24,789).

Es zeigte sich, dass sich nur in Subgruppe 2 und 3 die jeweiligen Minima von drei zu sechs Monaten verbesserten. Die pathologischsten DLCO %-Sollwerte sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten fanden sich in Subgruppe 3.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe, wurde anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede intragrupal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung der Differenz der Messwiederholungen intragrupal wurde dazu entweder der Wilcoxon-Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde nachfolgend mittels t-Test auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes der DLCO in Subgruppe 1 von drei zu sechs Monaten: Der Mittelwert nach 6 Monaten von 87,46 (SD±12,968) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert 91,92 (SD±17,197) nach 3 Monaten (zweiseitiges $p=0,170$ $t= 1,415$ $df(23)$, 95%-CI -10,975 – 2,058 $d= -0,289$). Dementsprechend zeigte sich in Subgruppe 1 keine signifikante Verbesserung des DLCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 2 des %-Sollwertes der DLCO von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,966$ ($z=-0,043$ $n=27$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des DLCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Demzufolge konnte in Subgruppe 2 keine signifikante Verbesserung von drei zu sechs Monaten gezeigt werden.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 3 des %-Sollwertes der DLCO von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen exakten Signifikanz von $p=0,250$ ($z=-1,261$ $n=7$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des DLCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Demzufolge konnte in Subgruppe 3 keine signifikante Verbesserung von drei zu sechs Monaten gezeigt werden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass in allen 3 Subgruppen kein signifikanter Unterschied in der zentralen Tendenz in den Messwiederholungen von 3 zu 6 Monaten bestand und es somit keine signifikante intragruppale Verbesserung des DLCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten in allen Subgruppen gab.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterscheiden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,004$ nach 3 Monaten und $p=0,022$ nach 6 Monaten ließen sich signifikante Unterschiede der DLCO %-Sollwerte in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen ermitteln.

Demnach wurde nachfolgend mittels post-hoc getestet, zwischen welchen Subgruppen signifikante Unterschiede in der zentralen Tendenz von 3 zu 6 Monaten vorlagen.

Es zeigte sich, dass sich die zentralen Tendenzen nach 3 Monaten von Subgruppe 1 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,008$ nach Bonferroni) und von Subgruppe 2 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,004$ nach Bonferroni) hochsignifikant unterschieden. Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 1 und Subgruppe 3 zeigte einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,537$. Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 2 und Subgruppe 3 zeigte ebenfalls einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,549$.

Die zentrale Tendenz nach 6 Monaten von Subgruppe 2 zu Subgruppe 3 (angepasste Sig. $p=0,018$ nach Bonferroni) unterschied sich weiterhin signifikant, während sich die zentrale Tendenz von Subgruppe 1 zu Subgruppe 3 nicht mehr signifikant unterschied (angepasste Sig. $p=0,153$ nach Bonferroni). Die Effektstärke nach Cohen zwischen Subgruppe 2 und Subgruppe 3 zeigte einen starken signifikanten Effekt bei $r=0,470$.

Zusammenfassend hatten die Probandinnen und Probanden in Subgruppe 3, welche den schwersten Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, hochsignifikant schlechtere DLCO %-Sollwerte als Subgruppe 1 und 2 nach drei Monaten und signifikant schlechtere DLCO %-Sollwert als Subgruppe 2 nach sechs Monaten. Daraus ließ sich ableiten, dass der DLCO %-Sollwert mit der Schwere der Infektion mit SARS-CoV-2 korreliert.

Eine abschließende Interpretation des DLCO auf die Pathologie der Diffusionsstörungen lässt sich nur in Zusammenschau mit dem KCO und VA vornehmen. Dennoch weisen pathologische DLCO Sollwerte bei Probandinnen und Probanden nach SARS-CoV-2 Infektion auf einen Verlust der alveolaren Diffusionsfläche und/oder der Struktur der alveolokapillären Membran hin.

4.8.3. DLCO nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen von Alter, BMI und dem Geschlecht zu DLCO %-Sollwert $<80\%$ gebildet. Diese Analyse bezieht sich auf alle Probanden und Probandinnen, bei denen DLCO %-Sollwerte vorlagen.

DLCO %-Sollwert nach Altersgruppen:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	7	17	24
	Alter 34-49 Jahren	2	17	19
	Alter 50-65 Jahren	11	21	32
	Alter 66-80 Jahren	6	4	10
Gesamt		26	59	85

Abbildung 86: DLCO nach 3 Monaten nach Altersgruppen

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	4	12	16
	Alter 34-49 Jahren	3	12	15
	Alter 50-65 Jahren	9	24	33
	Alter 66-80 Jahren	8	3	11
Gesamt		24	51	75

Abbildung 87: DLCO nach 6 Monaten nach Altersgruppen

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,017$) eine signifikante und nach sechs Monaten ($p=0,002$) eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Alter und DLCO %-Sollwerten <80% festgestellt werden.

DLCO %-Sollwert nach BMI:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	1	3	4
	Normalgewicht	14	24	38
	Prä-Adipositas	7	26	33
	Adipositas Grad I	2	4	6
	Adipositas Grad II	2	2	4
Gesamt		26	59	85

Abbildung 88: DLCO nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	2	1	3
	Normalgewicht	13	19	32
	Prä-Adipositas	8	26	34
	Adipositas Grad I	0	3	3
	Adipositas Grad II	1	2	3
Gesamt		24	51	75

Abbildung 89: DLCO nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz sowohl nach drei Monaten ($p=0,466$) als auch nach sechs Monaten ($p=0,050$) keine Korrelation zwischen dem BMI und DLCO %-Sollwerten festgestellt werden.

DLCO %-Sollwert nach Geschlecht:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	9	38	47
	Weiblich	17	21	38
Gesamt		26	59	85

Abbildung 90: DLCO nach 3 Monaten nach Geschlecht

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	10	39	49
	Weiblich	14	12	26
Gesamt		24	51	75

Abbildung 91: DLCO nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,017$) eine signifikante und nach sechs Monaten ($p=0,004$) eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und DLCO %-Sollwerten <80% festgestellt werden. So lag bei Frauen sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten ein pathologischer DLCO %-Sollwert signifikant beziehungsweise hochsignifikant häufiger vor als bei Männern.

4.9. Transferkoeffizient (KCO)

4.9.1. KCO der gesamten Kohorte

In den zwei nachfolgenden Tabellen wurden die errechneten Häufigkeiten der erreichten %-Sollwerte des Transferkoeffizienten drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion miteinander verglichen - zunächst über die gesamte Kohorte.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(<80%)	9	8.4	10.6	10.6
	(≥80%)	76	71.0	89.4	100.0
	Gesamt	85	79.4	100.0	
Fehlend		22	20.6		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 92: KCO nach 3 Monaten gesamte Kohorte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(<80%)	11	10.3	14.7	14.7
	(≥80%)	64	59.8	85.3	100.0
	Gesamt	75	70.1	100.0	
Fehlend		32	29.9		
Gesamt		107	100.0		

Abbildung 93: KCO nach 6 Monaten gesamte Kohorte

Der Anteil derjenigen Probandinnen und Probanden an der gesamten Kohorte mit einem KCO $\geq 80\%$ am erreichten %-Sollwert lag nach drei Monaten bei 89,4% ($n=76/85$). Nach sechs Monaten lag dieser Anteil bei 85,3% ($n=64/75$) und damit unter dem Niveau zum Zeitpunkt der dreimonatigen Verlaufskontrolle. Der Mittelwert lag nach drei Monaten bei 98,66% ($SD\pm 18,155$), nach sechs Monaten bei 96,88% ($SD\pm 15,031$). Prozentual zeigte sich zwar

keine Verbesserung über die gesamte Kohorte, das Minimum unterdessen lag nach drei Monaten bei 60% der KCO und nach sechs Monaten bei 72%.

Der Vergleich der Kohorte, bei denen Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen, zeigt die nachfolgende Abbildung. Die Studienkohorte reduzierte sich auf n=69.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	(<80%)	8	13.79
	(≥80%)	50	86.21
Gesamt		58	100.0

Abbildung 94: KCO nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	(<80%)	9	15.52
	(≥80%)	49	84.48
Gesamt		58	100.0

Abbildung 95: KCO nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe

Der Vergleich der Studienpopulation, die an beiden Messzeitpunkten anwesend war, zeigte ein ähnliches Ergebnis zu dem der gesamten Kohorte. Zur dreimonatigen Verlaufskontrolle lag der Anteil der Probandinnen und Probanden mit einem KCO $\geq 80\%$ am Sollwert bei 86,21% (n=50/58). Nach sechs Monaten lag dieser bei 84,5% (n=9/58) und somit unter dem Wert nach drei Monaten. Der Mittelwert lag bei 97,28% (SD \pm 16,064) nach drei Monaten und bei 94,90% (SD \pm 13,599) nach sechs Monaten.

Als nächstes wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten vorlag.

Bei einem Ablehnen der Nullhypothese nach Shapiro Wilk lag keine Normalverteilung der Differenz beider gepaarten Messergebnisse vor. Deshalb wurde nachfolgend ein Wilcoxon-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Messwiederholungen von drei zu sechs Monaten zu untersuchen.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests des %-Sollwertes der KCO von drei Monaten zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von p=0,082 (z=-1,737 n=58) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des KCO %-Sollwertes von drei Monaten zu sechs Monaten.

Es zeigte sich, dass die KCO sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten weniger stark einschränkt war als die DLCO. Es gab keine signifikanten Unterschiede der zentralen Tendenz und damit keine signifikante Verbesserung in der Messwiederholung von drei zu sechs Monaten. Auffallend waren verbesserte KCO %-Sollwerte unterhalb der 80%-Sollwertgrenze. So lagen die kleinsten drei KCO %-Sollwerte nach drei Monaten zwischen 60-70% und nach

sechs Monaten zwischen 72%-74%. Absolut jedoch hatten nach drei Monaten mehr Probandinnen und Probanden eine KCO %-Sollwert $\geq 80\%$ als nach sechs Monaten.

4.9.2. KCO nach Subgruppen

Die Daten, die an beiden Messpunkten erhoben wurden, sind nachfolgend nach Subgruppen dargestellt.

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
DLCO nach 3 Monaten	(<80%)	3	3	2	8
	($\geq 80\%$)	21	24	5	50
Gesamt		24	27	7	58

Abbildung 96: KCO nach 3 Monaten nach Subgruppen

		Subgruppe 1	Subgruppe 2	Subgruppe 3	Gesamt
DLCO nach 6 Monaten	(<80%)	3	5	1	9
	($\geq 80\%$)	21	22	6	49
Gesamt		24	27	7	58

Abbildung 96: KCO nach 6 Monaten nach Subgruppen

In Subgruppe 1 lag der Anteil an KCO %-Sollwerten $\geq 80\%$ sowohl zum dreimonatigen als auch zum sechsmonatigen Messzeitpunkt bei 87,50% (n=21/24). In Subgruppe 2 betrug der Anteil nach 3 Monaten 88,89% (n=24/27), nach 6 Monaten 81,48% (n=22/27). In Subgruppe 3 wurde bei 71,43% (n=5/7) der Studienteilnehmer*innen ein KCO $\geq 80\%$ nach 3 Monaten festgestellt, nach 6 Monaten betrug dieser Anteil 85,71% (n=6/7). Nur in Subgruppe 3 zeigten die absoluten Zahlen eine prozentuale Verbesserung der KCO %-Sollwerte $\geq 80\%$ von drei zu sechs Monaten.

Die nachfolgende Darstellung zeigt den intergruppalen als auch intragrupalen Vergleich der Mittelwerte, Mediane und Minima am KCO %-Sollwert von drei zu sechs Monaten.

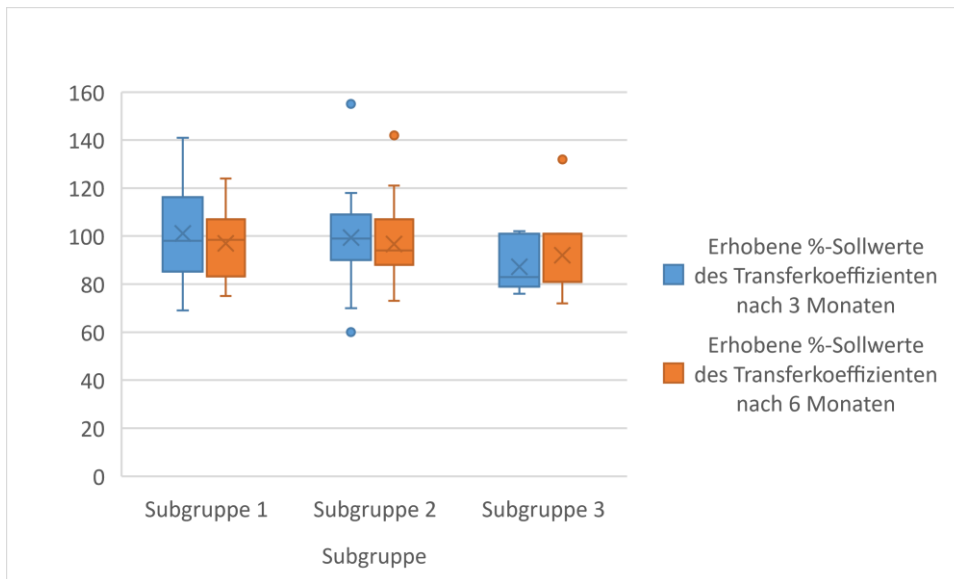


Abbildung 98: Mittelwert und Median des KCO nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen

Das Minimum in Subgruppe 1 lag nach 3 Monaten bei 69% und nach 6 Monaten bei 75% des Sollwertes der KCO. Der Median lag nach 3 Monaten bei 98% und nach 6 Monaten bei 98,50%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 101,17 (SD±20,696) und bei 97% (SD±14,237) nach 6 Monaten.

Das Minimum in Subgruppe 2 lag nach 3 Monaten bei 60% und nach 6 Monaten bei 73% des Sollwertes des Transferkoeffizienten. Der Median lag nach 3 Monaten bei 99% und nach 6 Monaten bei 94%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 99,33% (SD±18,370) und nach 6 Monaten bei 92,67% (SD±15,870).

Das Minimum in Subgruppe 3 lag nach 3 Monaten bei 76% des Sollwertes des KCO, nach 6 Monaten bei 72%. Der Median lag nach 3 Monaten bei 83% und nach 6 Monaten bei 81%. Der Mittelwert lag nach 3 Monaten bei 87,29% (SD±10,449) und nach 6 Monaten bei 92,00% (SD±20,248).

Es zeigte sich, dass sich nur in Subgruppe 1 und 2 die jeweiligen Minima von drei zu sechs Monaten verbesserten. Die pathologischsten KCO %-Sollwerte über die gesamte Kohorte lagen nach drei Monaten in Subgruppe 2 und nach sechs Monaten in Subgruppe 3.

In Subgruppe 1 lagen die hohen Extremwerte zwischen 118% und 141% nach drei Monaten und bei 110% bis 124% nach sechs Monaten. In Subgruppe 2 bei 110% bis 119% nach drei Monaten sowie bei 100 bis 121% nach sechs Monaten (mit Ausnahme eines Ausreißers bei 155% respektive 142%, nicht gleicher Proband). In Subgruppe 3 zwischen 89% und 102% zum dreimonatigen Zeitpunkt sowie von 96% und 101% (mit Ausnahme eines Ausreißers bei 132%) zum sechsmonatigen Messzeitpunkt.

Kongruent zur gesamten Untersuchungsgruppe wurde anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede intragrupal zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet.

Nach Prüfung der Normalverteilung Differenz der Messwiederholungen intragrupal wurde dazu entweder der Wilcoxon-Test oder der t-Test verwendet.

Für Subgruppe 1 wurde mittels des t-Tests auf Signifikanz zwischen den Messwiederholungen nach drei und sechs Monaten getestet. Ergebnis des t-Tests für die abhängig gepaarte Stichprobe des %-Sollwertes des KCO in Subgruppe 1 von 3 Monaten zu 6 Monaten: Der Mittelwert nach 3 Monaten von 101,17 (SD±20,696) unterscheidet sich nicht signifikant vom Mittelwert nach 6 Monaten von 97,00 (SD±14,237) (zweiseitiges $p=0,146$ $t= 1,503$ $df(23)$, 95%-CI -9,902 – 1,569 $d= -0,307$). Dementsprechend zeigte sich in Subgruppe 1 kein signifikanter Unterschied des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 2 des %-Sollwertes des KCO von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,244$ ($z=-1,166$ $n=27$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Demzufolge konnte in Subgruppe 2 ebenfalls kein signifikanter Unterschied des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten gezeigt werden.

Ergebnis des Wilcoxon-Tests für Subgruppe 3 des %-Sollwertes des KCO von drei zu sechs Monaten: Auf einer zweiseitigen exakten Signifikanz von $p=1,000$ ($z=-0,105$ $n=7$) gab es keinen signifikanten Unterschied der Messwiederholungen des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten. Demnach konnte auch in Subgruppe 3 kein signifikanter Unterschied des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten gezeigt werden.

Zusammenfassend ließ sich darlegen, dass in allen 3 Subgruppen kein signifikanter Unterschied in den Messwiederholungen von 3 zu 6 Monaten bestand und somit keine signifikante Verbesserung des KCO %-Sollwertes von drei zu sechs Monaten über alle Subgruppen vorlag.

Nachfolgend wurde mittels Kruskal-Wallis getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den Subgruppen (intergruppaler Vergleich) unterscheiden.

Auf einer asymptotischen Signifikanz von $p=0,147$ nach 3 Monaten und $p=0,497$ nach 6 Monaten, ließen sich keine signifikanten Unterschiede der KCO %-Sollwerte in der zentralen Tendenz zwischen den Subgruppen ermitteln.

Schlussfolgernd hatte die Subgruppe 3, deren Probanden und Probandinnen den schwersten Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatten, nicht statistisch signifikant schlechtere KCO %-Sollwerte als Subgruppe 1 und 2. Darüber hinaus ließ sich feststellen, dass sich der KCO über alle Subgruppen weniger pathologisch zeigte als der DLCO.

Der KCO sowohl unterhalb als auch oberhalb der KCO %-Sollwertgrenze gibt in der Zusammenschau mit dem zuvor analysierten DLCO und dem Alveolarvolumen (VA) Anhaltspunkte auf die zugrundeliegende Pathologie der Diffusionsstörung. Ein erniedrigter DLCO mit einem erniedrigten oder normwertigen KCO lässt auf eine schon angesprochene Veränderung der Diffusionsstrecke (Veränderung der alveolokapillären Struktur) und/oder der Diffusionsfläche (alveoläres Lungenvolumen) in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion schließen.

4.9.3. KCO nach Korrelationsanalyse

Nachfolgend wurden Korrelationen zum Alter, BMI und dem Geschlecht am normwertigen KCO %-Sollwert gebildet.

Normwertiger KCO %-Sollwert nach Altersgruppen:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	1	23	24
	Alter 34-49 Jahren	0	19	19
	Alter 50-65 Jahren	6	26	32
	Alter 66-80 Jahren	2	8	10
Gesamt		9	76	85

Abbildung 99: KCO nach 3 Monaten nach Altersgruppen

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Altersgruppe	Alter 18-33 Jahren	4	12	16
	Alter 34-49 Jahren	2	13	15
	Alter 50-65 Jahren	5	28	33
	Alter 66-80 Jahren	0	11	11
Gesamt		11	64	75

Abbildung 100: KCO nach 6 Monaten nach Altersgruppen

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,007$) eine hochsignifikante Korrelation an KCO %-Sollwerten $<80\%$ und dem Alter festgestellt werden. Nach sechs Monaten ($p=0,667$) gab es keine Korrelation zwischen dem Alter und KCO %-Sollwerten.

Normwertiger KCO %-Sollwert nach BMI:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	0	4	4
	Normalgewicht	4	34	38
	Prä-Adipositas	4	29	33
	Adipositas Grad I	0	6	6
	Adipositas Grad II	1	3	4
Gesamt		9	76	85

Abbildung 101: KCO nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Klassifikation des BMI	Untergewicht	1	2	3
	Normalgewicht	9	23	32
	Prä-Adipositas	1	33	34
	Adipositas Grad I	0	3	3
	Adipositas Grad II	0	3	3
Gesamt		11	64	75

Abbildung 102: KCO nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation

Nach Spearman konnte auf einer zweiseitigen Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,620$) keine Korrelation von BMI und pathologischen KCO %-Sollwerten festgestellt werden. Nach sechs Monaten ($p=0,008$) war die Korrelation zwischen dem BMI und KCO %-Sollwerten <80% hochsignifikant. Dabei wurden die meisten pathologischen KCO %-Sollwerte aber einem normgewichtigen BMI zugeordnet.

Normwertiger KCO %-Sollwert nach Geschlecht:

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	3	44	47
	Weiblich	6	32	38
Gesamt		9	76	85

Abbildung 103: KCO nach 3 Monaten nach Geschlecht

		(<80%)	(≥80%)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	4	45	49
	Weiblich	7	19	26
Gesamt		11	64	75

Abbildung 104: KCO nach 6 Monaten nach Geschlecht

Nach Phi-Cramer-V konnte auf einer exakten Signifikanz nach drei Monaten ($p=0,288$) keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und KCO %-Sollwerten <80% festgestellt werden. Nach sechs Monaten ($p=0,041$) lag eine signifikante Korrelation zwischen dem

Geschlecht und KCO %-Sollwerten <80% vor. So hatten Frauen bei der sechs monatigen Verlaufskontrolle signifikant mehr erniedrigte KCO %-Sollwerte als Männer.

5. Diskussion

5.1. Ausgangssituation und zentrale Erkenntnis

In dieser Arbeit wurde bei 107 Probandinnen und Probanden Lungenfunktionswerte drei und sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion mittels Bodyplethysmographie und Diffusionsanalyse gemessen. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um folgende Lungenfunktionsparameter: die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1), die relative Einsekundenkapazität (rFEV1), der forcierte expiratorische Fluss im Bereich von 25-75% der FVC (FEF25-75%), die totale Lungenkapazität (TLC), der Transferfaktor (DLCO) und dem Transferkoeffizienten (KCO). Es wurden ausschließlich Probanden und Probandinnen welche mittels PCR seropositiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden in diese Studie eingeschlossen und entsprechend der Schwere ihrer initialen COVID-19 Erkrankung in drei Subgruppen unterteilt: leicht, mittelschwer und schwer.

Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderung der Lungenfunktionsparameter drei und sechs Monate nach einer COVID-19 Erkrankung zu untersuchen und diese mit dem Schweregrad der initialen Infektion zu korrelieren.

Insgesamt waren fast ausschließlich restriktive Lungenfunktionsstörungen und Diffusionsstörungen nachweisbar, die sich durch eine Verminderung der forcierten Vitalkapazität, der totalen Lungenkapazität und der Diffusionskapazität zeigten. Korrespondierend zum Schweregrad der Infektion mit SARS-CoV-2 hatten insbesondere Probandinnen und Probanden mit schwerem Krankheitsverlauf, welche der Subgruppe 3 zugehörig waren, teils schwere und mittelschwere restriktive Lungenfunktionsstörungen. Diese verbesserten und teilweise normalisierten sich im Verlauf. Demgegenüber wurden bei Probandinnen und Probanden, die einen milden bis mittelschweren Krankheitsverlauf hatten und folglich der Subgruppe 1 und der Subgruppe 2 zugehörig waren, ausschließlich milde restriktive Ventilationsstörungen detektiert. Entsprechend ließen sich keine Unterschiede im Grad der Restriktion zwischen milden und mittelschweren Krankheitsverläufen beobachten. Auch in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 wurden Verbesserungen und teilweise Normalisierungen der milden Restriktion beobachtet. Die Lungendiffusion war in allen Subgruppen auffällig erniedrigt und zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung über den Beobachtungszeitraum. Störungen der DLCO sind als typische Zeichen interstitieller beziehungsweise alveolärer Umbauprozesse zu werten. Es kann nur spekuliert werden, dass sich diese im Gegensatz zur Verbesserung der totalen Lungenkapazität möglicherweise erst viel später normalisieren. Fortführende Lungenfunktionsuntersuchungen über die sechsmonatige Verlaufskontrolle hinaus sind daher sinnvoll.

5.2. Einfluss einer SARS-CoV-2 Infektion auf Lungenfunktionsparameter

Die Lungenbeteiligung im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion ist als interstitielle Lungenentzündung zu werten, die sich lungenfunktionell als restriktive Ventilationsstörung und Diffusionsstörung äußert.

Das Vorliegen von reduzierter forcierter Vitalkapazität bei weniger stark reduzierter Einsekundenkapazität, normwertiger relativer Einsekundenkapazität sowie erniedrigter totaler Lungenkapazität beschreibt grundsätzlich eine restriktive Ventilationsstörung.³⁰ Die Messergebnisse der entsprechenden Lungenfunktionsparameter dieser Studie sind kongruent mit dieser Kombinatorik. Damit lassen sich bei den Probandinnen und Probanden die Ventilationsstörungen nach einer SARS-CoV-2 Infektion als restriktiv interpretieren. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Untersuchungen von Munker et. al, die bei 76 Probandinnen und Probanden vier Monate nach SARS-CoV-2 Infektion Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt haben. 35 wurden ambulant behandelt und 41 waren hospitalisiert, von denen 16 einen kritischen Verlauf hatten. Die rFEV1 war in allen Kontrollgruppen physiologisch.²⁸ Auch Salem et. al, die drei Monate nach einer SARS-CoV-2 Infektion Lungenfunktionsuntersuchungen durchführten, fanden in 50% der Probandinnen und Probanden eine restriktive Lungenfunktionseinschränkung.²⁹

Die restriktiven Lungenfunktionsstörungen mit den entsprechenden Lungenfunktionsparametern waren in Subgruppe 3 signifikant stärker erniedrigt als in den Kontrollkohorten der Subgruppe 1 und Subgruppe 2. Demnach zeigten sich bei Probandinnen und Probanden mit schweren Verläufen einer SARS-CoV-2 Infektion nach drei Monaten deutlich stärkere Einschränkungen der restriktiven Lungenfunktionsparameter als bei milden und moderaten Verläufen. Ungeachtet dessen, dass statistisch kein signifikanter Unterschied des FVC %-Sollwertes zwischen den Subgruppen detektiert wurde, konnte auf Basis der Gradierung der Deutschen Atemwegsliga in Subgruppe 3 eine deutlich stärkere restriktive Ventilationsstörungen beobachtet werden. So lagen in Subgruppe 3 unter anderem auch schwere und mittelschwere restriktive Einschränkungen vor, während es in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 nur milde Einschränkungen waren. Auch in der Studie von Stockley et al. wurden drei Monate nach SARS-CoV-2 Infektion sowohl bei 47 intensivbehandlungsnotwendigen Probandinnen und Probanden als auch bei 45 Studienteilnehmer*innen auf Normalstation mehrheitlich restriktive Lungenfunktionsstörungen beobachtet.³⁸

Ein ähnliches Bild zeigte sich nicht nur für die FVC, die den Grad der Restriktion determiniert, sondern auch für die totale Lungenkapazität. In Subgruppe 3 wurden signifikant schlechtere TLC %-Sollwerte als in den anderen beiden Subgruppen detektiert. Somit korrelierte die Schwere der TLC- Einschränkung auch mit der Schwere einer COVID-19 Erkrankung. Die Studie von van den Borst et. al mit 124 Probandinnen und Probanden, von denen 20 einen

kritischen Verlauf hatten, zeigte ein ähnliches Ergebnis. Dort hatten solche, die einen kritischen Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion hatten, bei der dreimonatigen Verlaufskontrolle die stärkste Einschränkung der TLC.⁴²

Darüber hinaus zeigten die Lungenfunktionswerte insbesondere in Subgruppe 3 echte restriktive Lungenfunktionsstörungen, während in Subgruppe 1 und Subgruppe 2 neben messbaren milden restriktiven Ventilationsstörungen auch die Möglichkeit eines unspezifischen Musters besteht.⁵²

Die FEV1, die bei restriktiven Lungenfunktionsstörungen weniger stark eingeschränkt ist, zeigte zwischen den Subgruppen statistisch keine signifikanten Unterschiede. Darawshy et. al kamen unterdessen zu einem anderen Ergebnis. In deren Studie mit insgesamt 183 untersuchten Probandinnen und Probanden, von denen 73 mild, 41 moderat und 68 schwer erkrankten, wurden in der Gruppe der Schwerkranken signifikant niedrigere FEV1 Sollwerte detektiert. Demgegenüber bestätigte die Studie von Darawshy et. al unsere Ergebnisse, dass die Probandinnen und Probanden mit einem schweren Verlauf signifikant niedrigere TLC Sollwerte aufwiesen.⁴¹

Betrachtet man die Lungenfunktionsparameter der Diffusionskapazität, so lässt die Beziehung von dem Transferfaktor (DLCO), dem Transferkoeffizienten (KCO) und dem Alveolarvolumen (VA) verschiedene Pathologien zu. So deutet ein erniedrigter DLCO, ein reduzierter KCO und in Kombination mit einem erniedrigtem VA auf Veränderungen der alveolokapillären Membran und/oder einer Verkleinerung der Diffusionsfläche hin.³³ Fibrotische Veränderungen des Lungenparenchyms in Folge einer interstitiellen Lungenerkrankung verhalten sich in der Diffusionsanalyse mit einer Reduktion der DLCO, der VA und des KCO dementsprechend kongruent.³⁴ So lässt sich eine Infektion mit SARS-CoV-2 auch in unserer Studie als interstitielle Lungenerkrankung charakterisieren, die mit einem Umbau der alveolokapillären Struktur und/oder des alveolären Lungenvolumens einhergeht.

Der DLCO war über alle Subgruppe besonders auffällig. Korrespondierend zum Schweregrad der Infektion lagen in Subgruppe 3 die schwerwiegendsten DLCO Einschränkungen vor. Demzufolge korrelierte auch die Diffusionskapazität mit dem Schweregrad der initialen Infektion. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die schon erwähnte Studie von van den Borst et. al, die ebenfalls ihre Studienkohorte in Subgruppen nach Schweregrad der Erkrankung unterteilten und bei Probandinnen und Probanden mit dem schwersten Verlauf die stärksten DLCO Einschränkungen detektierten.⁴² Qin et. al kamen in ihrer Studie, bei der die DLCO drei Monate nach SARS-CoV-2 gemessen wurde, ebenfalls zu eingeschränkter Diffusionskapazität bei Probandinnen und Probanden mit schwerem Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion. So lagen bei 68% der Schwererkrankten nach drei Monaten noch pathologische DLCO Werte vor.³⁹ Vereinzelt wurden in dieser Studie auch hohe DLCO Werte detektiert. Die

klinische Bedeutung von einem hohem DLCO ist unklar. Es zeigte sich unterdessen, dass eine Korrelation von hohen DLCO Werten zum Asthma Bronchiale stärker ausgeprägt ist als zur Adipositas^{26,35}

Die KCO war in dieser Studie insgesamt weniger stark eingeschränkt als die DLCO. Von stärker eingeschränktem DLCO als dem KCO in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion berichten auch Mo et al. in ihrer Studie mit 110 Proband*innen und konkludierten einen Umbau der alveolokapilläre Struktur in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion.³¹ Für die KCO konnte im Gegensatz zum DLCO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt werden. Die Studie von Chen et. al kam bezogen auf den KCO zu einem konträren Ergebnis. Dort hatten 42% der Probandinnen und Probanden mit einem schweren Verlauf einen eingeschränkten KCO, hingegen nur 27% mit einem moderaten und 13% mit mildem Verlauf.³⁷ Die vereinzelt hohen KCO-Werte können sich durch eine verminderte Inspiration bei der Diffusionsmessung und eine dadurch reduzierte Expansion der Lunge, respektive der Alveolen erklären lassen.^{25,32} Des Weiteren ließen sich die erhöhten KCO Werte auch durch eine unmittelbar durch SARS-CoV-2 erlittene Muskelschwäche begründen, ebenfalls einhergehend mit einer unvollständigen Expansion der Alveolen.^{38,32}

Darüber hinaus sind Einschränkungen der pulmonal-vaskuläre Funktion in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion nicht auszuschließen. Betrachtet man den wie in dieser Studie erniedrigten DLCO in Verbindung mit dem erniedrigten KCO und einem normwertigen VA, so würde demnach einiges für eine pulmonal-vaskuläre Dysfunktion und/oder Mikrothrombi in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion sprechen.³⁷ So belegte eine Studie von Ackermann et. al, bei denen sieben autopsierte Lungen bei SARS-CoV-2 Verstorbenen examiniert wurden, eine neunmal höhere Prävalenz von alveolokapilläre Mikrothrombi als bei Lungen die nach ARDS in Folge einer Influenza Infektion untersucht wurden.⁴³

5.3. Entwicklung relevanter Lungenfunktionsparameter nach 6 Monaten

Durch den Vergleich von drei zu sechs Monaten ließen sich Rückschlüsse über die Verbesserung beziehungsweise Normalisierung der Lungenfunktionswerte nach einer SARS-CoV-2 Infektion ziehen.

Eine Betrachtung der Veränderungen der Lungenfunktionsparameter von drei zu sechs Monaten nach Subgruppen zeigte ein differenziertes Bild. Die FVC verbesserte sich statistisch signifikant bei den mittelschweren und schwersterkrankten Probanden und Probandinnen. Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit milden Verläufen wurde eine Verbesserung der normwertigen FVC %-Sollwerte in absoluten Zahlen detektiert. In Bezug auf die Gradierung der restriktiven Ventilationsstörung, welche bekanntlich durch die

Einschränkung der FVC determiniert ist, wurden in Subgruppe 3 noch milde und mittelschwere Einschränkungen detektiert, jedoch keine schweren Einschränkungen wie noch nach drei Monaten. Für Subgruppe 1 und Subgruppe 2 wurden weiterhin ausschließlich milde Einschränkungen beobachtet. Folglich zeigte sich in allen Subgruppen auch nach sechs Monaten noch restriktive Ventilationsstörungen. Abbas et. al kamen in ihrer Studie mit 300 Probandinnen und Probanden von denen 198 einen milden bis moderaten COVID-19 Verlauf hatten, zu einem ähnlichen Ergebnis. So wurden auch noch 6-8 Monate nach SARS-CoV-2 Infektion bei 33,5% der mild-moderat erkrankten Probandinnen und Probanden eine restriktive Ventilationsstörung detektiert. 2% hatten eine obstruktive Ventilationsstörung.⁴⁰

Auch die TLC, welche bei restriktiven Ventilationsstörungen erniedrigt ist, zeigte insbesondere in Subgruppe 3 eine Verbesserung des Lungenfunktionswertes nach sechs Monaten. Auch wenn die gemessenen TLC %-Sollwerte keine statistisch signifikante Verbesserung in allen Subgruppen aufwiesen, so wurde allerdings anhand der Gradierung der Deutschen Atemwegsliga in Subgruppe 3 zur sechsmonatigen Verlaufskontrolle keine schweren Einschränkungen der totalen Lungenkapazität detektiert, die zum Zeitpunkt der dreimonatigen Verlaufskontrolle noch vorlagen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere bei schwer und schwersterkrankten Probandinnen und Probanden eine Infektion mit SARS-CoV-2 mit schweren bis mittelschweren restriktiven Lungenfunktionsstörungen einherging, welche sich im Verlauf von drei zu sechs Monaten signifikant erholten und teilweise normalisierten, bezogen auf die totale Lungenkapazität aber noch nicht das Niveau der Probandinnen und Probanden mit moderatem Verlauf erreichten. Guziejko et. al untersuchten Lungenfunktionsparameter sechs Monate nach SARS-CoV-2 Infektion sowohl bei ambulant als auch bei stationär behandelten Proband*innen. Sie stellten fest, dass persistierende Dyspnoe, welches ein Kardinalsymptom für die Einordnung der Probandinnen und Probanden in Subgruppe 2 dieser Studie war, nicht mit eingeschränkter Lungenfunktion assoziiert ist.⁴⁶ Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in dieser Studie, indem Probandinnen und Probanden mit Dyspnoe in Subgruppe 2 nicht signifikant schlechtere Lungenfunktionsparameter und dementsprechend nicht stärkere restriktive Ventilationsstörungen aufwiesen als in Subgruppe 1 ohne Dyspnoe.

Bei der Auswertung der Diffusionskapazität wurden in allen drei Subgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten detektiert. Eine vollständige Normalisierung der DLCO über alle drei Subgruppen zeigte sich nicht. Die Studie von Berger et. al zeigte ein ähnliches Ergebnis. Von 86 Probanden und Probandinnen, bei denen 6-9 Monate nach Hospitalisation aufgrund einer COVID-19 Erkrankung Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt wurden, hatten noch 64,2% eine erniedrigte DLCO.⁴⁸ Es lässt sich schlussfolgern, dass die Diffusionskapazität die häufigste

Einschränkung der Lungenfunktion nach einer COVID-19 Erkrankung ist und sich langsamer als die totale Lungenfunktion verbesserte. Die Schwere einer Infektion mit SARS-CoV-2 korrelierte auch noch nach sechs Monaten mit dem Grad der Beeinträchtigung des DLCO. Dies gilt insbesondere für den Fall eines stationären Aufenthaltes und damit für Probandinnen und Probanden mit schweren Verläufen. Demnach lassen die beobachteten Diffusionsstörungen zum sechsmonatigen Messzeitpunkt auf eine persistierende Veränderung der Diffusionsstrecke und/oder einem Verlust der Diffusionsfläche in Folge der interstitiellen Lungenerkrankung nach SARS-CoV-2 Infektion schließen.

Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und pathologischen DLCO %-Sollwerten festgestellt werden. Entsprechend hatten sowohl nach der dreimonatigen als auch nach der sechsmonatigen Verlaufskontrolle signifikant mehr Frauen einen pathologischen DLCO %-Sollwert. Darüber hinaus konnte auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und pathologischen DLCO %-Sollwerten gezeigt werden. Es lässt sich annehmen, dass ein erhöhtes Alter und weibliches Geschlecht Risikofaktoren für eine erniedrigte DLCO sind. Die Ergebnisse sind kongruent mit denen von Zhi et. al, die in ihrer Metaanalyse achtzehn Studien eingeschlossen haben und neben erhöhten d-dimer Leveln ebenfalls erhöhtes Alter und weibliches Geschlecht als Risikofaktoren für eine erniedrigte DLCO in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion identifizierten.⁴⁴

Fortführende Diffusionsanalysen zur Beurteilung einer weiteren Verbesserung respektive späteren Normalisierung der Diffusionskapazität in allen Subgruppen sind sinnvoll. Dies gilt insbesondere für Probandinnen und Probanden, die in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert waren und dementsprechend einen schweren COVID-19 Verlauf aufwiesen.

Studien, die bereits Lungenfunktionsuntersuchungen über die sechsmonatige Verlaufskontrolle hinaus untersuchten, haben nachfolgende Ergebnisse gezeigt.

Wu et. al haben Lungenfunktionsuntersuchungen bei der dreimonatigen, sechsmonatigen und zwölfmonatigen Verlaufskontrolle durchgeführt. In ihrer Studie zeigten sich zur jeder Verlaufsmessung eine Verbesserung der Lungenfunktion. Insgesamt hatten 33% der Probandinnen und Probanden jedoch nach 12 Monaten noch immer einen DLCO unterhalb des 80% Sollwertes.²⁷

In einer Langzeitstudie von Carvalho et. al wurden bei 237 Probandinnen und Probanden 18-24 Monate nach Entlassung eines stationären Aufenthaltes die Entwicklung der Lungenfunktion untersucht und mit der der 6-12-monatigen Verlaufskontrolle verglichen. Es zeigte sich weder für die detektieren restriktiven Ventilationsstörungen noch für die Diffusionskapazität signifikante Verbesserungen. Bei 33% zeigten sich fibrotische Veränderungen der Lunge.⁵⁰

Insofern ist zu diskutieren, ob routinemäßige CT-Bildgebungen bei Probandinnen und Probanden mit erhöhtem Risiko für fibrotische Veränderungen des Lungenparenchyms in Folge einer SARS-CoV-2 Infektion sinnvoll sind. Li et. al kamen in ihrer Studie von 51 CT untersuchten Probandinnen und Probanden zu der Schlussfolgerung, dass CT- Bildgebungen effektiv in der Diagnosestellung der Lungenerkrankung nach einer SARS-CoV-2 Infektion sind und sich damit als Standardmethode zur Diagnosesicherung bewährten.⁴⁵

Auch für die Ergebnisse dieser Studie lässt sich somit annehmen, dass von einer weiteren Verbesserung der Lungenfunktionswerte auszugehen ist, welche sich insbesondere für die Schwer- und Schwersterkranken aber nicht vollständig normalisieren werden.

5.4. Stärken und Limitierungen der Studie

Zu den Stärken dieser Arbeit zählen neben den umfangreich erhobenen Daten die Größe der Studienpopulation und das Studiendesign. Die besondere Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der Verlaufsbeurteilung der erhobenen Parameter. Die Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer standen zu zwei zeitlich unterschiedlichen Zeitpunkten für eine erneute Messung der Lungenfunktionswerte zur Verfügung. Dadurch waren intragrupal sowie intraindividuelle Vergleiche von drei zu sechs Monaten bezüglich Lungenfunktionsstörungen und ihrer Entwicklung möglich. Die Einteilung nach Subgruppen ermöglichte eine differenzierte Aussage über den Schweregrad der Infektion und deren Verlauf.

Limitierungen dieser Studie waren fehlende Daten zu Lungenfunktionsuntersuchungen der Studienkohorte vor der SARS-CoV-2 Infektion. Klinisch relevante Störungen des Gasaustausches restriktiver Funktionsstörungen demaskieren sich gelegentlich erst bei Belastungsuntersuchungen mit Blutgasanalysen und sollten bei weiteren Studien ergänzend durchgeführt werden

Es bleibt unklar, inwiefern unterschiedliche SARS Erreger unterschiedlich schwere Schädigungen der Lunge bedingen. Eine Geno Typisierung des SARS-CoV-2 Erregers dieser Probandinnen und Probanden lag in dieser Arbeit nicht vor.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19, Stand 26.11.2021 (zuletzt aufgerufen am 11.01.2025)
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html
2. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). SARS-CoV-2 (zuletzt aufgerufen am 11.01.2025)
<https://www.dzif.de/de/glossar/sars-cov-2>
3. Cui, J.; Li, F.; Shi, ZL.: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; 17:181–192
4. Statista: Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (Covid-19) seit Dezember 2019 nach am schwersten betroffenen Ländern (Stand 12. April 2024) (zuletzt aufgerufen am 11.01.2025)
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1100818/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-2019-ncov-nach-laendern/>
5. Statista: Radtke, Rainer: Todesfälle mit Coronavirus in Deutschland nach Altersgruppen veröffentlicht 15.05.2024 (zuletzt aufgerufen am 11.01.2025)
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/>
6. Statista:Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (Covid-19) in Deutschland nach Alter (Stand 15. Mai 2024) (zuletzt aufgerufen am 11.01.2025)
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/>
7. Andersen, KG.; Rambaut, A.; Lipkin, Wl.; Holmes, EC.; Garry, RF.: The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26(4):450-452
8. Hu, B.; Ge, X.; Wang, LF. et al.: Bat origin of human coronaviruses. Virol J. 2015; 12:221
9. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P. et al.: Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021; 19:141–154

10. AWMF online. Koczilla; Rembert; Ankermann et.: AI: S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“, Version 4.1. (Stand 30.05.2024) (zuletzt aufgerufen am 17.04.2025)
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>
https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027I_S1_Long-Post-Covid_2024-06_1.pdf
11. Sivan, M.; Taylor, S.: NICE guideline on long covid. *BMJ*. 2020; 371:m4938
12. Stenmark, KR.; Frid, MG.; Gerasimovskaya, E.; Zhang, H.; McCarthy, MK.; Thurman, JM.; Morrison, TE.: Mechanisms of SARS-CoV-2-induced lung vascular disease: potential role of complement. *Pulm Circ*. 2021; 11(2):20458940211015799
13. Gesundheitsforschung Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Aktuelle Meldungen 2022, 14.03.2022 Long-COVID und Atemnot: Forschende Arbeiten an zuverlässigen Screening-Methoden (zuletzt aufgerufen am 17.01.2025)
<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/long-covid-und-atemnot-forschende-arbeiten-an-zuverlassigen-screening-methoden-14719.php>
14. Pfeifer, M.; Hamer, O.W.: COVID-19-Pneumonie. *Gastroenterologe*. 2020; 15:457–470
15. Milos, RI.; Kifjak, D.; Heidinger, B.H. et al.: Morphologische und funktionelle Folgen nach COVID-19-Pneumonie. *Radiologe*. 2021; 61:888–895
16. Mayo Clinic Staff: Long COVID: Lasting effects of COVID-19 (zuletzt aufgerufen am 17.04.2025) <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
17. Sommer, N.; Schmeck, B.: Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID. *Innere Medizin*. 2022; 63:819–829
18. Goërtz, YMJ.; Van Herck, M.; Delbressine, JM.; Vaes, AW.; Meys, R.; Machado, FVC.; Houben-Wilke, S.; Burtin, C.; Posthuma, R.; Franssen, FME.; van Loon, N.; Hajian, B.; Spies, Y.; Vijlbrief, H.; van 't Hul, AJ.; Janssen, DJA.; Spruit, MA.: Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 6(4):00542-2020

19. Robert Koch-Institut: Krankheitslast von schweren akuten Atemwegserkrankungen (SARI) in der Saison 2023/24 im Vergleich mit acht Vorsaisons in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin. 41/2024, 10. Oktober 2024 (zuletzt aufgerufen am 17.04.2025)
https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/41_24.pdf?__blob=publicationFile&v=6
20. Glossar Universitätsmedizin Berlin. PCR. (zuletzt aufgerufen am 17.04.2025)
[Glossar: Charité – Universitätsmedizin Berlin](#)
21. Homepage des MVZ Franzen Institut. Unser Leistungsspektrum. (zuletzt aufgerufen am 19.03.2025)
[Leistung — MVZ FRANZEN INSTITUT](#)
22. Deutsche Atemwegsliga e.V. und Lungeninformationsdienst (Hrsg.): 7. Korrekturabzug Broschüre ABC der Atemwege; Seite 33-36.
[7. Korrekturabzug Broschüre ABC der Atemwege 11.17](#)
23. Deutsche Adipositas Gesellschaft: Definition von Adipositas und Übergewicht (zuletzt aufgerufen am 20.03.2025)
<https://adipositas-gesellschaft.de/ueber-adipositas/definition-von-adipositas/>
24. Schmucker, A.; Jerg, A.; Schulz, SVW.; Zorn, J.; Vollrath, S.; Steinacker, JM.: Changes in lung diffusion capacity after SARS-CoV-2 infections in highly trained athletes. Dtsch Z Sportmed. 2022; 73:189-196
25. Criée, C.P.; Smith, H.J.; Preisser, A.M. et. al.: Aktuelle Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga (DAL), Deutsche Lungenstiftung (DLS) sowie Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2024; 50:111-184
26. Goldin, J.; Cascella, M.: Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide. StatPearls. 2024

27. Wu, X.; Liu, X.; Zhou, Y.; Yu, H.; Li, R.; Zhan, Q.; Ni, F.; Fang, S.; Lu, Y.; Ding, X.; Liu, H.; Ewing, RM.; Jones, MG.; Hu, Y.; Nie, H.; Wang, Y.: 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9(7):747-754
28. Munker, D.; Veit, T.; Barton, J. et al.: Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity. *Infection* 2022; 50:157–168
29. Salem, AM.; Al Khathlan, N.; Alharbi, AF.; Alghamdi, T.; AlDuilej, S.; Alghamdi, M.; Alfudhaili, M.; Alsunni, A.; Yar, T.; Latif, R.; Rafique, N.; Al Asoom, L.; Sabit, H.: The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors. *Int J Gen Med*. 2021; 14:3271-3280
30. Pellegrino, R.; Viegi, G.; Brusasco, V.; Crapo, RO.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; van der Grinten, CP.; Gustafsson, P.; Hankinson, J.; Jensen, R.; Johnson, DC.; MacIntyre, N.; McKay, R.; Miller, MR.; Navajas, D.; Pedersen, OF.; Wanger, J.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):948-68
31. Mo, X.; Jian, W.; Su, Z.; Chen, M.; Peng, H.; Peng, P.; Lei, C.; Chen, R.; Zhong, N.; Li, S.: Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020; 55(6):2001217
32. Hughes, JM.; Pride, NB.: Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(2):132-9
33. Stanojevic, S.; Kaminsky, DA.; Miller, MR.; Thompson, B.; Aliverti, A.; Barjaktarevic, I.; Cooper, BG.; Culver, B.; Derom, E.; Hall, GL.; Hallstrand, TS.; Leuppi, JD.; MacIntyre, N.; McCormack, M.; Rosenfeld, M.; Swenson, ER.: ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022; 60(1):2101499
34. Chapman, DG.; Badal, T.; King, GG.; Thamrin, C.: Caution in interpretation of abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021; 57(1):2003263

35. Saydain, G.; Beck, KC.; Decker, PA.; Cowl, CT.; Scanlon, PD.: Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest*. 2004; 125(2):446-52
36. Martinez-Pitre,PJ.; Sabbula, BR.; Cascella, M.: Restrictive Lung Disease. *StatPearls*. 2023
37. Chen, R.; Gao, Y.; Chen, M.; Jian, W.; Lei, C.; Zheng, J.; Li, S.: Impaired pulmonary function in discharged patients with COVID-19: more work ahead. *Eur Respir J*. 2020; 56(1):2002194
38. Stockley, JA.; Alhuthail, EA.; Coney, AM.; Parekh, D.; Geberhiwot, T.; Gautum, N.; Madathil, SC.; Cooper, BG.: Lung function and breathing patterns in hospitalised COVID-19 survivors: a review of post-COVID-19 Clinics. *Respir Res*. 2021; 22(1):255
39. Qin, W.; Chen, S.; Zhang, Y.; Dong, F.; Zhang, Z.; Hu, B.; Zhu, Z.; Li, F.; Wang, X.; Wang, Y.; Zhen, K.; Wang, J.; Wan, Y.; Li, H.; Elalamy, I.; Li, C.; Zhai, Z.; Wang, C.: Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J*. 2021; 58(1):2003677
40. Abbas, U.; Ahmed, I.; Afshan, S. et al.: Impact of SARS-CoV-2 viral load on restrictive spirometry patterns in mild COVID-19 recovered middle-aged individuals: a six-month prospective study. *BMC Infect Dis*. 2024; 24:1089
41. Darawshy, F.; Abu Rmeileh, A.; Kuint, R. et al.: Residual symptoms, lung function, and imaging findings in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2022; 17:1491–1501
42. van den Borst, B.; Peters, JB.; Brink, M.; Schoon, Y.; Bleeker-Rovers, CP.; Schers, H.; van Hees, HWH.; van Helvoort, H.; van den Boogaard, M.; van der Hoeven, H.; Reijers, MH.; Prokop, M.; Vercoulen, J.; van den Heuvel, M.: Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021; 73(5):e1089-e1098
43. Ackermann ,M.; Verleden, SE.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; Li, WW.; Li, VW.; Mentzer, SJ.; Jonigk, D.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2):120-128

44. Zhi, H.; Ji, X.; Zhao, Z.; Liang, H.; Zhong, S.; Luo, Y.; Zhong, M.; Zhan, C.; Gao, Y.; Deng, X.; Li, S.; Li, J.; Zhong, N.; Jiang, M.; Chen, R.: Risk factors for impaired pulmonary diffusion function in convalescent COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022; 49:101473
45. Li, Y.; Xia, L.: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 214(6):1280-1286
46. Guziejko, K.; Moniuszko-Malinowska, A.; Czupryna, P.; Dubatówka, M.; Łapińska, M.; Raczkowski, A.; Sowa, P.; Kiszkiel, Ł.; Minarowski, Ł.; Moniuszko, M.; Groth, M.; Kaminski, KA.: Assessment of Pulmonary Function Tests in COVID-19 Convalescents Six Months after Infection. *J Clin Med*. 2022; 11(23):7052
47. Miller, MR.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, CP.; Gustafsson, P.; Jensen, R.; Johnson, DC.; MacIntyre, N.; McKay, R.; Navajas, D.; Pedersen, OF.; Pellegrino, R.; Viegi, G.; Wanger, J.: ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319-38
48. Berger, M.; Daubin, D.; Charriot, J.; Klouche, K.; Le Moing, V.; Morquin, D.; Halimi, L.; Jausent, A.; Taourel, P.; Hayot, M.; Cristol, JP.; Nagot, N.; Fesler, P.; Roubille, C.: Mid-Term Sequelae of Surviving Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for COVID-19 Infection: The REHCOVER Study. *J Clin Med*. 2023; 12(3):1000
49. Müller-Plathe, O.: Body Temperature and Ambient Pressure, Fully Saturated. In: Gressner, A.M.; Arndt, T. (eds): *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2019; pp. 475 Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg
50. Ribeiro Carvalho, CR.; Lamas, CA.; Visani de Luna, LA.; Chate, RC.; Salge, JM.; Yamada Sawamura, MV.; Toufen, C.; Garcia, ML.; Scudeller, PG.; Nomura, CH.; Gutierrez, MA.; Baldi, BG.: HCFMUSP Covid-19 Study Group. Post-COVID-19 respiratory sequelae two years after hospitalization: an ambidirectional study. *Lancet Reg Health Am*. 2024; 33:100733
51. Universität Zürich: Methodenberatung. Datenanalyse mit SPSS. (zuletzt aufgerufen am 17.04.2025)
https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html

52. Iyer, VN.; Schroeder, DR.; Parker, KO.; Hyatt, RE.; Scanlon, PD: The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011; 139(4):878-886

Abbildungsverzeichnis

1. Anzahl Todesfälle in Zusammenhang mit dem SARS-CoV-2 seit Dezember 2019 nach Ländern (Stand: 12. April 2024)
2. Todesfälle in Folge von COVID-19 in Deutschland nach Altersgruppen seit Dezember 2019 (Stand: 15. Mai 2024)
3. COVID-19 Symptome nach Altersgruppen
4. Überblick COVID-19 Nomenklatur gemäß National Institute for Health Care Excellence (NICE)
5. Anzahl SARI Patienten gemäß Basisfalldefinition und der COVID-19 induzierte Anteil nach Altersgruppen
6. Studiendesign
7. Studiendokumentationsbogen
8. Verteilung Studienteilnehmer*innen nach Subgruppen
9. Verteilung Studienteilnehmer*innen nach Geschlecht und Subgruppen
10. Altersstruktur der Studienpopulation
11. Verteilung der Population nach Alter und Subgruppen
12. Populationsverteilung gemäß BMI
13. BMI-Klassifikation nach Subgruppen
14. Verteilung Asthmatiker nach Subgruppen
15. Verteilung Raucherstatus nach Subgruppen
16. FVC nach 3 Monaten gesamte Kohorte
17. FVC nach 6 Monaten gesamte Kohorte
18. FVC nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
19. FVC nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
20. FVC nach 3 Monaten nach Subgruppen
21. FVC nach 6 Monaten nach Subgruppen
22. FVC- Einschränkung nach 3 Monaten nach Subgruppen
23. FVC- Einschränkung nach 6 Monaten nach Subgruppen
24. Mittelwert und Median der FVC nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
25. FVC nach 3 Monaten nach Altersgruppen
26. FVC nach 6 Monaten nach Altersgruppen
27. FVC nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
28. FVC nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
29. FVC nach 3 Monaten nach Geschlecht
30. FVC nach 6 Monaten nach Geschlecht
31. FEV1 nach 3 Monaten gesamte Kohorte

32. FEV1 nach 6 Monaten gesamte Kohorte
33. FEV1 nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
34. FEV1 nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
35. FEV1 nach 3 Monaten nach Subgruppen
36. FEV1 nach 6 Monaten nach Subgruppen
37. Mittelwert und Median der FEV1 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
38. FEV1 nach 3 Monaten nach Altersgruppen
39. FEV1 nach 6 Monaten nach Altersgruppen
40. FEV1 nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
41. FEV1 nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
42. FEV1 nach 3 Monaten nach Geschlecht
43. FEV1 nach 6 Monaten nach Geschlecht
44. rFEV1 nach 3 Monaten gesamte Kohorte
45. rFEV1 nach 6 Monaten gesamte Kohorte
46. rFEV1 nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
47. rFEV1 nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
48. rFEV1 nach 3 Monaten nach Subgruppen
49. rFEV1 nach 6 Monaten nach Subgruppen
50. Mittelwert und Median der rFEV1 nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
51. FEF25-75% nach 3 Monaten gesamte Kohorte
52. FEF25-75% nach 6 Monaten gesamte Kohorte
53. FEF25-75% nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
54. FEF25-75% nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
55. FEF25-75% nach 3 Monaten nach Subgruppen
56. FEF25-75% nach 6 Monaten nach Subgruppen
57. Mittelwert und Median des FEF25-75% nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
58. FEF25-75% nach 3 Monaten nach Altersgruppen
59. FEF25-75% nach 6 Monaten nach Altersgruppen
60. FEF25-75% nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
61. FEF25-75% nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
62. FEF25-75% nach 3 Monaten nach Geschlecht
63. FEF25-75% nach 6 Monaten nach Geschlecht
64. TLC 3 Monaten gesamte Kohorte
65. TLC 6 Monaten gesamte Kohorte
66. TLC nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
67. TLC nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
68. TLC nach 3 Monaten nach Subgruppen

69. TLC nach 6 Monaten nach Subgruppen
70. TLC- Einschränkung nach 3 Monaten nach Subgruppen
71. TLC- Einschränkung nach 6 Monaten nach Subgruppen
72. Mittelwert und Median der TLC nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
73. TLC nach 6 Monaten nach Altersgruppen
74. TLC nach 3 Monaten nach Altersgruppen
75. TLC nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
76. TLC nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
77. TLC nach 3 Monaten nach Geschlecht
78. TLC nach 6 Monaten nach Geschlecht
79. DLCO nach 3 Monaten gesamte Kohorte
80. DLCO nach 6 Monaten gesamte Kohorte
81. DLCO nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
82. DLCO nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
83. DLCO nach 3 Monaten nach Subgruppen
84. DLCO nach 6 Monaten nach Subgruppen
85. Mittelwert und Median des DLCO nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
86. DLCO nach 3 Monaten nach Altersgruppen
87. DLCO nach 6 Monaten nach Altersgruppen
88. DLCO nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
89. DLCO nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
90. DLCO nach 3 Monaten nach Geschlecht
91. DLCO nach 6 Monaten nach Geschlecht
92. KCO nach 3 Monaten gesamte Kohorte
93. KCO nach 6 Monaten gesamte Kohorte
94. KCO nach 3 Monaten für abhängige Stichprobe
95. KCO nach 6 Monaten für abhängige Stichprobe
96. KCO nach 3 Monaten nach Subgruppen
97. KCO nach 6 Monaten nach Subgruppen
98. Mittelwert und Median des KCO nach 3 und 6 Monaten nach Subgruppen
99. KCO nach 3 Monaten nach Altersgruppe
100. KCO nach 6 Monaten nach Altersgruppe
101. KCO nach 3 Monaten nach BMI-Klassifikation
102. KCO nach 6 Monaten nach BMI-Klassifikation
103. KCO nach 3 Monaten nach Geschlecht
104. KCO nach 6 Monaten nach Geschlecht