

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

Kardiale Schäden nach durchgemachter SARS-CoV2- Infektion

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

vorgelegt von Ben Bohlen aus Köln

promoviert am 10. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu
Köln im Jahr 2023

Eidesstaatliche Erklärung

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. D. Franzen

2. Gutachter: Professor Dr. med. H. Reuter

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. D. Franzen

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

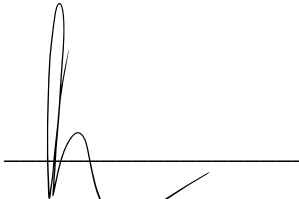
Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit im Franzen Institut Köln von Herrn Prof. Dr. med. D. Franzen (Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie und Bronchialheilkunde) ermittelt.

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 20.07.2023



(Ben Böhlen)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Abstract	9
2. Einleitung	10
3. Material und Methoden	17
3.1 Studienaufbau	17
3.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer	20
3.3 Studienteilnehmerfragebogen	20
3.4 Elektrokardiogramm	21
3.4.1 Elektrokardiographische Messparameter	22
3.4.2 Elektrokardiographische Beurteilung	23
3.4.3 Definition des Grundrhythmus	25
3.5 Transthorakale Echokardiographie	25
3.5.1 Linksventrikuläre systolische Funktion und linksventrikuläre Morphologie	26
3.5.1.1 Automatische Planimetrische Bestimmung der Ejektionsfraktion	27
3.5.1.2 Messung des linksventrikulären Enddiastolischen Diameters	29
3.5.2 Linksventrikuläre Diastolische Funktion	29
3.5.3 Perikarderguss	31
3.6 Erhebung der Vitalparameter	31
3.7 Statistik	31
3.7.1 Primäre Endpunkte	32
3.7.2 Sekundäre Endpunkte	32
3.7.3 Kategorische Variablen	32
3.8.4 Numerische Variablen	33
3.8.5 Normalverteilung	33
3.8.6 Gruppenunterschiedstestung	33
3.8.6.1 t-Test	33
3.8.6.2 Mann-Withney-U-Test	34
4. Resultate	34
4.1. Deskriptive Statistik	34
4.1.1 Test auf Normalverteilung	34
4.1.2 Beschreibung der Studienpopulation	36
4.1.3 Statistische Analyse des Blutdrucks	40
4.2 Analyse der EKG-Untersuchung	42

4.2.1 Test auf Normalverteilung	42
4.2.2 Lagetyp im 12-Kanal Ruhe-EKG	43
4.2.3 Herzrhythmus im 12-Kanal-Ruhe-EKG	44
4.2.4 Blockbild im 12-Kanal-EKG unter Ruhebedingungen	45
4.2.5 Erregungsrückbildungsstörungen im 12-Kanal-Ruhe-EKG	46
4.2.6 Statistische Analyse der Zeiten und Intervalle im Ruhe-EKG	47
4.2.6.1 Statistische Analyse der Subgruppen	48
4.2.6.2 Statistische Analyse der EKG-Parameter hinsichtlich der Subgruppen und des Geschlechts	50
4.2.7 Statistische Analyse der EKG-Resultate zu beiden Vorstellungszeitpunkten	52
4.2.8 Statistische Analyse der beiden EKG-Parameter gegen Referenzwerte	54
4.3. Analyse der transthorakalen Echokardiographie	57
4.3.1 Test auf Normalverteilung	57
4.3.2 Statistische Analyse der Subgruppen	58
4.3.3 Statistischer Vergleich der Transthorakalen Echokardiographie-Parameter hinsichtlich des Geschlechts	60
4.3.4. Statistische Analyse der Transthorakalen Echokardiographie-Resultate zu beiden Vorstellungszeitpunkten	61
4.3.5 Statistische Analyse der Transthorakalen Echokardiographie-Parameter gegen Referenzwerte	62
4.3.6 Echokardiographische Analyse hinsichtlich Peri- bzw. Myokarditis	66
5. Diskussion	67
5.1 Demographische Analyse	67
5.1.1 Geschlecht	67
5.1.2 Alter	68
5.1.3 Körpergewicht und BMI	68
5.1.4 Symptome der COVID-19-Erkrankung	69
5.1.5 Weitere Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf	69
5.1.5 Systolischer und diastolischer Blutdruck	70
5.2. EKG	71
5.2.1 Herzrhythmus	71
5.2.2 Blockbild	73
5.2.3 Primäre Endpunkte	75
5.2.3.1 QTc-Zeit	76
5.2.3.2 Morphologische Erregungsrückbildungsstörungen im Ruhe-EKG	77

5.2.3.3 Herzfrequenz im Ruhe-EKG	78
5.2.4 Sekundäre Endpunkte	79
5.2.4.1 Lagetyp	79
5.2.4.2 Erregungsausbreitung	80
5.3. Transthorakale Echokardiographie (TTE)	81
5.3.1 Primäre Endpunkte	81
5.3.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)	81
5.3.1.2 Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter (LVEDD)	83
5.3.2 Sekundäre Endpunkte	85
5.3.2.1 Hinweise für eine diastolische Dysfunktion	86
5.3.2.1 Perikarderguss	87
5.5 Weitere Diagnostik zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung bei SARS-CoV2-Infektion	88
5.5.1 Laborchemische Untersuchungen	88
5.5.2 Langzeit-EKG	88
5.5.3 Spiroergometrie	89
5.5.4 Kardio-MRT	89
6. Konklusion	89
7. Danksagungen	91
8. Interessenskonflikte	91
9. Quellen	91
10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	98
10.1 Tabellenverzeichnis	98
10.2 Abbildungsverzeichnis	100
11. Anhang	101
Anlage 1 - Studieneinverständniserklärung	101
Anlage 2 - Studienfragebogen	107
Anlage 3 - Definition der Herzrhythmen	108

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2 - *Angiotensin converting Enzyme 2*
AHA - *American Heart Association*
AV - *atrioventrikulär(e)*
AVB - *AV-Block*
AVB I - *AV-Block Grad I*
AVB II - *AV-Block Grad II*
AVB III - *AV-Block Grad III*
BMI - *body mass index*
BNP - *Brain-natriuretic peptide*
cm - *Zentimeter*
COVID-19 - *Corona virus disease 2019*
CRP - *C-reaktives Protein*
cw-Doppler - *continous wave Doppler*
EACVI - *European Association of Cardiovascular Imaging*
EF - *Ejektionsfraktion*
EKG - *Elektrokardiogramm*
GLS - *global longitudinal strain*
HF - *Herzfrequenz*
HFpEF - *heart failure with preserved ejection fraction*
ICR - *Interkostalraum*
iRSB - *inkompletter Rechtsschenkelblock*
IVS - *interventrikuläre Septumdicke*
IVSd - *diastolische interventrikuläre Septumdicke*
IVSs - *systolische interventrikuläre Septumdicke*
Kardio-MRT - *kardiale Magnetresonanztomographie*
kg - *Kilogramm*
KOF - *Körperoberfläche*
LAE - *Lungenarterienembolie*
LAHB - *Linksanteriorer Hemiblock*
LAVI - *left atrial volume index*
LSB - *Linksschenkelblock*
LVEDD - *linksventrikulärer enddiastolischer Diameter*

LVESD - linksventrikulärer end-systolischer Diameter
LVEDP - *left ventricular end-diastolic pressure*
LVPWd - diastolische linksventrikuläre posteriore Wanddicke
LVPWs - systolische linksventrikuläre posteriore Wanddicke
LV-EF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MW - Mittelwert
m² - Quadratmeter
ms - Millisekunde
mm - Millimeter
mmHg- Millimeter Quecksilbersäule
mV - Millivolt
n.a. - nicht angegeben
NT-proBNP - *N-terminal pro brain natriuretic peptide*
p - Signifikanz-Niveau
pw-Doppler - *pulsed wave* Doppler
POTS - posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
proBNP - *pro brain natriuretic peptide*
TdP - Torsade de pointes
QTcB - nach Bazett korrigierte QT-Zeit
RWT - relative wall thickness
RSB - Rechtsschenkelblock
SARS-CoV2 - *Severe acute respiratory syndrome corona virus type II*
SSS - *Sick Sinus Syndrome*
SVES - supraventrikuläre Extrasystole
SVT - supraventrikuläre Tachykardie
T - Freiheitsgrade
TTE - Transthorakale Echokardiographie
u.a. - unter anderem
VES - ventrikuläre Extrasystole
WHO - World Health Organization
Z.n. - Zustand nach

1. Abstract

Kardiale Schäden nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion

Von Ben Bohlen

Aus dem Franzen Institut Köln, Prof. Dr. med. D. Franzen

COVID-19 ist eine virale Erkrankung, die sich akut am Respirationstrakt sowie an zahlreichen anderen Organen manifestieren kann. In der vorliegenden Studien sollen potentielle Langzeitschäden am Herzen untersucht werden.

Methodik: 97 konsekutive unselektionierte Patienten im Alter von 18-80 Jahren aus einer kardiologischen Praxis in Köln wurden auf Basis der Schwere der COVID-19-Erkrankung in zwei Gruppen eingeteilt. Nach drei und nach sechs Monaten wurden eine EKG und eine transthorakale Echokardiographie in Ruhe durchgeführt. Das zentrale Unterscheidungsmerkmal für einen schwereren Verlauf (Gruppe 2) waren Bettlägerigkeit oder stationäre Aufnahme.

Ergebnisse: Die Herzfrequenz als primärer Endpunkt im EKG lag nach sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation (p 0,024), unterteilt nach Geschlecht ($p_{\text{Frauen}} < 0,001$, $p_{\text{Männer}} < 0,001$) und in Gruppe eins (p 0,003) statistisch relevant niedriger als die HF nach drei Monaten. Die QTc-Zeit und Repolarisationsstörungen als primäre Endpunkte im EKG sowie die echokardiographischen primären Endpunkte, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD), wiesen keinen relevanten Unterschied auf zwischen den Subgruppen nach drei und sechs Monaten und im Vergleich der beiden Vorstellungszeitpunkte auf. Der auf die Körperoberfläche normierte LVEDD hingegen lag nach sechs Monaten bei Frauen in Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei (p 0,048) und in der gesamten Studienpopulation nach sechs Monaten als nach drei Monaten statistisch signifikant niedriger (p 0,034). E/E' war nach sechs Monaten statistisch niedriger als nach drei Monaten in der gesamten Population (p 0,004), wobei E' nur bei Frauen nach sechs Monaten statistisch niedriger war (p 0,031). Die gemessenen Werte der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion lagen bei allen Gruppen und Verlaufskontrollen insgesamt im Normbereich.

Konklusion: Insgesamt ergab die hier durchgeführte prospektive Studie ausweislich elektro- und echokardiographischer Untersuchungen drei und sechs Monate nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung keine signifikanten Hinweise auf kardiale Langzeitschäden.

2. Einleitung

Corona virus disease 2019 (COVID-19) ist eine virale Erkrankung, die durch das neuartige humanpathogene *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV2) ausgelöst wird. Erstmals wurde die Erkrankung im Oktober 2019 in der Großstadt Wuhan (China, Provinz Hubei) festgestellt und im Dezember 2019 laborchemisch nachgewiesen.^[1] Im März 2020 wurde COVID-19 als Pandemie durch die WHO (World Health Organization) eingestuft.^[2]

SARS-CoV2 ist ein mit einer Lipidmembran behülltes RNA-Virus, das seine genetische Information als einzelsträngige Nukleinsäure enthält.^[3] Das Virus bindet in der Frühphase der Erkrankung mit dem membranständigen viralen Spikeprotein (S-Protein) an Rezeptoren des "Angiotensin converting Enzyme 2" (ACE-2) der Wirtszelle.^[4,5,6] Nach der Bindung kommt es zur Membranfusion. Bei diesem Vorgang wird eine membranständige zelluläre Protease (TMPRSS2)^[4] der Wirtszelle genutzt. Hierdurch dringt das Virus in die Zellen ein. In den Wirtszellen reproduziert das Virus in seinem typischen Vermehrungszyklus und wird nach Exozytose und Lyse wieder freigesetzt.^[4] Dadurch entsteht unter anderem eine lokalisierte Entzündungsreaktion. Durch Bindung an ACE2 können Angiotensin I und II nicht mehr suffizient umgewandelt werden, wodurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in seiner Funktion eingeschränkt wird und es zu Remodelling, Inflammation, Vasokonstriktion und erhöhter Permeabilität der Blutgefäße kommen kann. Hierdurch kann eine Endothelitis entstehen, die jedes Organ befallen kann. Durch die endotheliale Entzündung steigt das Thromboserisiko. Mikrothrombi in Endorganen können zur Organdysfunktion führen. ACE-2 Rezeptoren werden mit einer hohen Dichte im respiratorischen Epithel des oberen Atemtrakts exprimiert. Das Maximum der ACE-2 Rezeptorexpression ist in der Nase lokalisiert. Weitere Organe mit hoher einer hohen Dichte an ACE-2 Rezeptoren sind unter anderem das Herz, der Magendarmtrakt, das Endothel der Blutgefäße und das Nierenparenchym. SARS-CoV2 hat eine sehr hohe Affinität zu ACE-2, was als Ursache der hohen Infektiosität gewertet wird.^[6] Die Übertragung erfolgt nahezu ausschließlich über Aerosole. SARS-CoV2 weist eine hohe Mutations- und Rekombinationsrate auf.^[3] Im Verlauf der Pandemie sind durch diese

Eigenschaften neben dem Wildtyp-SARS-CoV2 weitere Varianten entstanden, die zur Aggravation des pandemischen Verlaufs beigetragen haben. Zu Beginn handelte es sich um die ursprüngliche Wildtyp-Variante, die in Wuhan (China) erstmalig auftrat. Hierauf folgte im Oktober 2020 die alpha-Variante (SARS-CoV2 B.1.1.7),^[7] auf der alle bisher zugelassenen Impfstoffe basieren. Diese Variante des SARS-CoV2 war weitaus übertragbarer als die ursprüngliche Wuhan-Variante und zeigte eine ungewöhnlich hohe Anzahl an Mutationen im viralen Spikeprotein. Sie wurde durch die beta-Variante (SARS-CoV2 B.1.351)^[8] verdrängt und erstmals in Süd-Afrika entdeckt. Während des Inklusionszeitraums dieser Studie hatte diese Variante mutmaßlich den höchsten Anteil an COVID-19 Erkrankungen in Deutschland. SARS-CoV2 B.1.135 zeigte vor allem bei jungen gesunden Menschen einen schwereren Krankheitsverlauf. Im Anschluss konnte Mitte 2021 die delta-Variante (SARS-CoV2 B.1.617.2)^[8,9] in Indien nachgewiesen werden, die ebenfalls zahlreiche Mutationen im Spike-Protein aufwies und eine hohe Infektiosität mit schwerem Krankheitsverlauf zeigte. Zum Ende des Jahres 2021 wurde in Südafrika erstmals die Omikron-Variante (SARS-CoV2 B.1.1.529) sequenziert. Bei dieser Variante scheinen die zahlreichen Mutationen im Spike-Protein eine Antikörper-Neutralisierung zu erschweren und werden daher als *escape mutation* bezeichnet. Dieser Virustyp ist die bislang infektiöseste aller Corona-Varianten. Erschwerend sind die bisher entwickelten monoklonalen Antikörper weniger effektiv als gegen die vorherigen Varianten.^[10]

Im Falle eines schweren Verlaufs kann die Erkrankung in mehrere Phasen eingeteilt werden: die frühe Infektionsphase, die pneumovaskuläre Erkrankungsphase und die Hyperinflammationsphase (Abbildung 2.1).^[11,34]

In der Frühphase kommt es zur Einschleusung des Virus in die Wirtszelle und Virusreplikation mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl mit Müdigkeit und zum Beispiel Gliederschmerzen und vor allem trockenem Husten.^[11,34] Diese Phase kann nach einigen Tagen abklingen.

Gelangt das Virus vom Rachen in die tieferen Atemwege beginnt die pneumovaskuläre Erkrankungsphase. Hier proliferiert SARS-CoV2 im alveolären Epithel weiter.^[11,34] Dies führt zu einer Entzündungsreaktion mit lokaler Vasodilatation und konsekutiv erhöhter endothelialer Permeabilität.^[11,34] Zwei bis

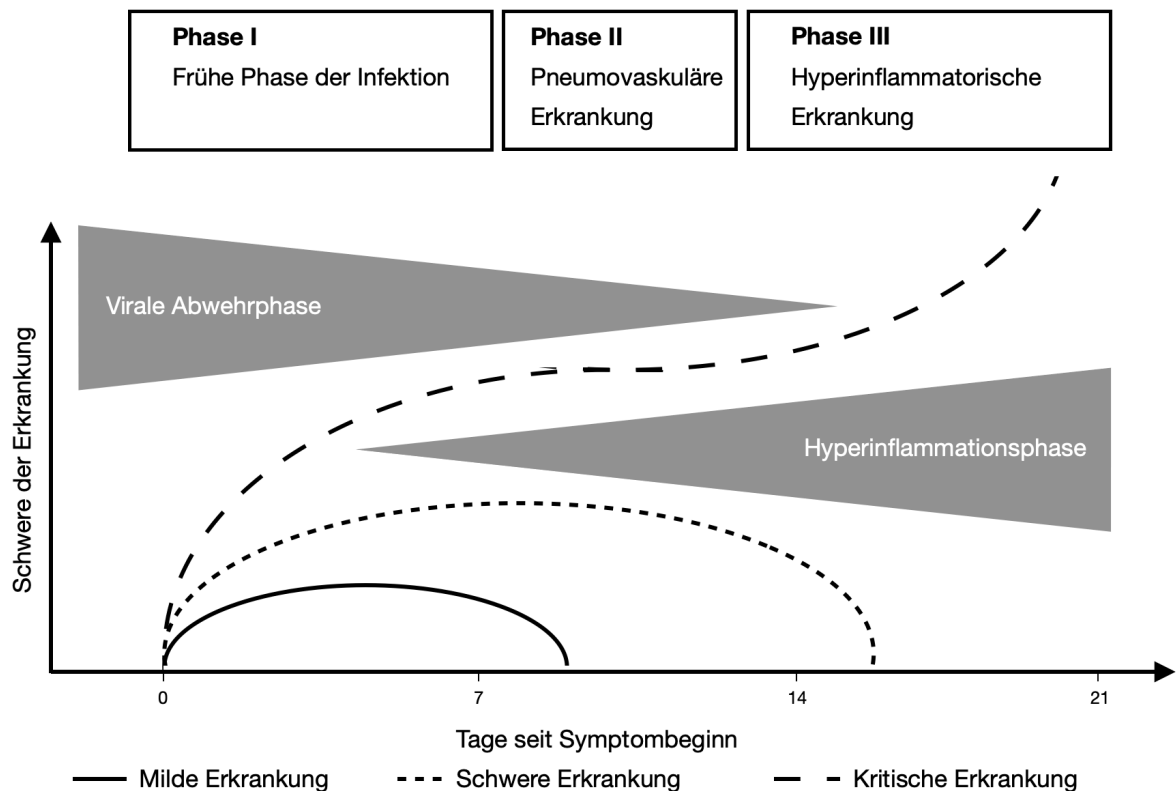


Abbildung 2.1 - Graphische Darstellung der unterschiedlichen Phasen einer SARS-COV2-Infektion. Die durchgehende Linie zeigt einen leichten Verlauf, bei der keine relevante pulmonale Beteiligung auftritt. Die dünn gestrichelte Linie zeigt einen schweren Verlauf, bei dem es zur einer viralen Pneumonie kommt. Die Infektion kann unter Kontrolle gebracht werden und der Krankheitsverlauf endet nach ca. 15 Tagen. Die breit gestrichelte Linie zeigt einen kritischen Verlauf mit Hyperinflammationssyndrom. Hierbei kommt es in der Regel zu einer systemischen Infektion und Beteiligung weiterer Organe wie zum Beispiel das Herz.

sieben Tage nach Infektion kann sich in der pneumovaskulären Phase eine virale Pneumonie entwickeln, falls SARS-CoV2 in ausreichender Konzentration in die unteren Atemwege gelangt.^[34] Hierbei persistiert das Fieber und es kann zu einer respiratorischen Insuffizienz mit Hypoxämie kommen. Ein kritischer Verlauf kann weiterhin entstehen mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, die zu einer Intubation und maschineller Beatmung führen kann.

Im Anschluss kann die pneumovaskuläre Phase in eine hyperinflammatorische Erkrankungsphase übergehen, in der die Virusreplikation nicht mehr relevant ist und immunologische Mechanismen für eine Verschlechterung des medizinischen Zustandes sorgen. Hierbei werden Zytokine in großer Konzentration ausgeschüttet, was als Zytokinsturm bezeichnet wird. Dies bewirkt eine Verstärkung der bereits bestehenden Entzündungsreaktion und Destruktion von weiterem gesundem Gewebe. In retrospektiven Studien konnte gemittelt 13 Tagen nach Beginn der ersten Symptome ein Anstieg des Serumferritins,

Interleukin 6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) als Korrelat für die Hyperinflammationsphase gefunden werden. Diese Entzündungsparameter haben eine wichtige prognostische Bedeutung, sind hingegen nicht spezifisch und können zum Beispiel auch im Rahmen von bakteriellen Superinfektionen erhöht sein.

COVID-19 ist eine systemische Infektion, bei der multiple Organe befallen werden können. Eine kardiale Beteiligung kann bei 20-30 %^[12,13] der hospitalisierten Studienteilnehmenden auftreten und umfasst neben der Perikarditis und Myokarditis^[42,43,44], die akute Links- und auch Rechtsherzinsuffizienz, das akute Koronarsyndrom oder verschiedene Herzrhythmusstörungen^[4,40,45,49] bis hin zum kardiogenem Schock. Symptome können eine reduzierte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe in Ruhe sowie bei Belastung und Brustschmerzen sein. Sollte es bei chronischem Koronarsyndrom zu einer Plaqueruptur während der Erkrankung kommen, können auch typische pektanginöse Beschwerden auftreten. Der pathophysiologische Mechanismus des akuten Koronarsyndroms ist nicht nur auf die Ruptur oder Fissur von Plaques zurückzuführen, die einen Typ I Myokardinfarkt auslösen können, sondern auch auf in-situ Thrombosen^[14] in den Koronarien bei entsprechender koronarer Endothelitis^[15]. Im Rahmen einer ausgeprägten Hypoxämie kann es weiterhin zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -verbrauch kommen. Bei zu hohem Sauerstoffbedarf und zu geringer Sauerstoffsättigung des Bluts kann ein Typ II Myokardinfarkt die Folge sein. Palpitationen können das Kardinalsymptom der Herzrhythmusstörungen sein.^[4] In der akuten Phase der Infektion treten meist zu supraventrikulären Arrhythmien^[4,42,48,49] als Folge der myokardialen Inflammation. Im Falle einer relevanten myokardialen Ischämie können auch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen^[42] auftreten. Beim Ausheilen der Entzündung können fibrotische Umbauprozessen entstehen. Eine myokardiale Fibrose ist ein elektrophysiologisches Substrat für jegliche Herzrhythmusstörungen^[4], sodass nach der Rekonvaleszenz supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien entstehen können. Dies hängt im Besonderen vom Ausmaß der kardialen Beteiligung während der akuten Krankheitsphase ab.^[46] Im Falle einer akuten oder dekompensierten Herzinsuffizienz manifestiert sich diese Dekompensation durch eine aggravierte Dyspnoe und periphere Ödeme. Im

Falle einer systemischen Infektion durch SARS-CoV2 kann es weiterhin zu einer Endothelitis mit thrombo-embolischen Ereignissen kommen, die sich als akute Lungenarterienthrombose, akuten Myokardinfarkt oder akuten Apoplex darstellen können.

Angesichts der Vielzahl an möglichen kardialen Manifestationen einer COVID-19-Erkrankung ist die dezidierte Nachuntersuchung nach durchgemachter Infektion sinnvoll, die Thema der vorgelegten Promotion ist. Hierbei erscheint zunächst ein nicht-invasives und kostengünstiges Konzept auf Grund der hohen Prävalenz der COVID-19-Infektionen in dieser Pandemie sinnvoll. Es empfiehlt sich eine standardisierte Vorgehensweise zu etablieren, um eine dauerhaft hohe Qualität der Nachuntersuchung zu gewährleisten. Stationäre behandelte COVID-19 Erkrankte sollten unmittelbar nach der Hospitalisierung untersucht werden, da hier auf eine große Auswahl an medizinischer Diagnostik zurückgegriffen werden kann. So sind laborchemische Untersuchungen und weitere apparative Untersuchungsmethoden meist durchgehend verfügbar. Bei stationären COVID-19 Erkrankten wird mittlerweile zum Screening auf eine kardiale Beteiligung unter anderem das Troponin und *Brain-natriuretic peptide* (BNP) bestimmt. Somit kann bei erhöhten Werten eine kardiale Beteiligung während der akuten Krankheitsphase angenommen werden. Andere Differentialdiagnosen dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Anders verhält sich dies im ambulanten Bereich. Hier stehen dem Patienten weniger Möglichkeiten zur Verfügung. Auch ist hier eine Untersuchung während der akuten SARS-CoV2-Infektion auf Grund der Isolation nicht ohne Weiteres möglich. In den meisten internistischen ambulanten Praxen ist eine Basisdiagnostik bestehend aus Labordiagnostik, Elektrokardiogramm (EKG), Sonographie beziehungsweise Echokardiographie und eine Lungenfunktionsuntersuchung nach dem Ende der Isolation jedoch möglich. Eine routinemäßige Bestimmung der kardialen Biomarker ist in dieser Situation wenig hilfreich und nur bei entsprechenden Beschwerden sinnvoll.

Neben den akuten Krankheitserscheinungen müssen den langfristigen Folgen nach überstandener Infektion eine besondere Rolle beigemessen werden. Auch wenn während der akuten Phase der Infektion keine kardialen Komplikationen aufgetreten sind, können nach der Erkrankungsphase zum Beispiel ein akut auf

chronisches Koronarsyndrom, eine Herzschwäche, Vorhofflimmern oder ventrikuläre Arrhythmien auftreten.

Das EKG und die Echokardiographie eignen sich ideal als Basisuntersuchungen, um eine relevante Beeinträchtigung des Herzens durch eine COVID-19-Infektion zu untersuchen, und sind flächendeckend verfügbar. Das EKG kann schnell angefertigt werden und ist als nicht-invasives diagnostisches Mittel mit keinem Risiko verbunden. Im EKG können der Herzrhythmus und mögliche Herzrhythmusstörungen untersucht werden. Des Weiteren eignet sich das EKG, um die De- und Repolarisierung zu beurteilen, die bei einer kardialen Beteiligung einer COVID-19-Erkrankung auch im späteren Verlauf noch pathologisch verändert sein können. Echokardiographisch kann die systolische und diastolische Funktion des Herzens untersucht werden. Weiterhin können die Herzmorphologie, Herzklappenvitien und Hinweise für eine Perikarditis bzw. Myokarditis beurteilt werden. Bei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) kann die parasternal lange Achse genutzt werden, um die Geometrie des linken Ventrikels auszumessen. Ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) und bzw. oder ein Perikarderguss können bei ebenfalls diffus reduzierter linksventrikulärer Kammerfunktion hinweisgebend für das Vorliegen einer Myokarditis sein. Bei entsprechendem Verdacht können weiterführende Untersuchungen wie beispielsweise eine Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT) notwendig werden, um eine Myokarditis zu bestätigen oder auszuschließen. Die apikalen Untersuchungsfenster im Echokardiogramm eignen sich zur präzisen zweidimensionalen Bestimmung der systolischen Funktion des linken Ventrikels. Hierfür wird die Fläche des linken Ventrikels in der Systole und Diastole planimetriert und die Ejektionsfraktion nach der Simpson Methode bestimmt.^[24] Herzklappenvitien können mit dem Farbdoppler untersucht werden und in leicht-, mittel- und hochgradige Vitien eingeteilt werden. Die diastolische Funktion wird in Zusammenschau mehrerer dopplersonographischer Parameter bewertet. Hier fließen unter anderem Parameter der myokardialen Dehnbarkeit (E'_{septal} und/oder E'_{lateral}), das Verhältnis von E zu E' oder Parameter der Herzmorphologie, wie das interventrikuläres Septum gemessen in der Diastole

(IVSd), die Myokardmasse oder Werte aus der Gewebeanalyse (Strainanalyse) ein.

Die Langzeitfolgen der SARS-CoV2 Infektion sind offensichtlich ein relevantes, bislang noch unzureichend gelöstes Problem. Immer mehr Menschen berichten über anhaltende Beschwerden nach einer SARS-CoV2-Infektion. Nach der WHO wird bei persistierenden Beschwerden ab vier Wochen nach der akuten Infektion von einem Long- bzw. Post-COVID-Syndrom gesprochen.^[18] Dies stellt die Gesellschaft aus wirtschaftlichen und gesundheitlichen Aspekten, neben den akuten Krankheits(aus)fällen, vor große Probleme, da eine Behandlung meist langwierig ist und der Verlauf der Behandlung individuell unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich Häufigkeiten von bis zu 30 % von leicht Erkrankten, was das Long-COVID-Syndrom angeht.^[51] Zu den Beschwerden eines Long-COVID Syndroms gehören aus kardiologischer Sicht die Belastungsdyspnoe, Thoraxschmerz und tachykarde Palpitationen im Sinne einer inadäquaten Sinustachykardie beziehungsweise ein posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS).^[51,52] Ein akutes Koronarsyndrom oder thromboembolische Ereignisse können ebenfalls auch erst nach durchgemachter SARS-CoV2 Infektion im Rahmen des Long-COVID Syndroms entstehen. Weitere Symptome sind eine Leistungsminderung und Leistungsintoleranz, neuropsychologische Einschränkungen wie zum Beispiel Konzentrationsschwierigkeiten, Myalgien oder Cephalgien, aber auch Schlafstörungen und Depressionen. Das zentrale und einschränkende Symptom jedoch ist die Fatigue.^[51] Diese beschreibt einen Zustand der dauerhaften Müdigkeit und Erschöpfung, die durch Ruhe und Schlaf nicht gebessert werden kann. Ein klares Leitsymptom bei Long-COVID besteht nicht, sodass die Diagnose erschwert wird.^[53] Es zeichnet sich immer mehr ab, dass Long- und Post-COVID mehrere Subtypen aufweisen können. Insgesamt wurden mehr als 200 Symptome mit diesem Krankheitsbild in Verbindung gebracht.^[53] Leider gibt es bislang keine einheitliche Einteilung des Long-COVID Syndroms, sodass eine strukturierte Forschung und Behandlung bislang fehlt.

Angesichts des Ausmaßes der Pandemie und einer somit hohen Prävalenz an Genesenen existiert ein großes Kollektiv, das einer diagnostischen

kardiologischen Diagnostik zum Ausschluss einer relevanten kardialen Beteiligung zugeführt werden sollte.

Ziel dieser Studie ist es, die Fragestellung einer kardialen Beteiligung nach durchgemachter SARS-CoV2 Infektion näher zu beleuchten und an einem unselektioniertem Studienteilnehmernkollektiv zu untersuchen.

3. Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

In der vorliegenden Studie sollen mögliche Langzeitfolgen nach überstandener SARS-CoV2-Infektion nicht-invasiv am Herzen mittels 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) und transthorakaler Echokardiographie (TTE) in Ruhe erfasst werden. Hierzu wurden Untersuchungen an zwei aufeinander folgenden Terminen (idealerweise nach drei und sechs Monaten, jeweils \pm ein Monat) nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion bei unselektionierten Studienteilnehmenden beider Geschlechter durchgeführt. Bei dieser Studie handelt sich um eine prospektive, nicht-verblindete, nicht-randomisierte, monozentrische Beobachtungsstudie, die in Köln, Deutschland, in einer ambulanten kardiologischen und pneumologischen Facharztpraxis durchgeführt wird.

Die Studie wurde am 15.11.2020 von der Ethikkommission der Ärztekammer unter der laufenden Nummer 2012178 genehmigt. Sie ist im Deutschen Register für klinische Studien angemeldet. Die Studie betrifft ausschließlich die Auswertung von Krankenunterlagen bzw. Untersuchungen von Patienten nach COVID-19-Infektion.

Vom 04.12.2020 bis zum 16.12.2021 wurden die für die Studie notwendigen seriellen Untersuchungen des Herzen ausschliesslich von einem Facharzt der Praxis Franzen Institut durchgeführt. Das Patientenkollektiv rekrutierte sich ausschließlich an Patienten, die zur Nachsorge an die Facharztpraxis überwiesen wurden.

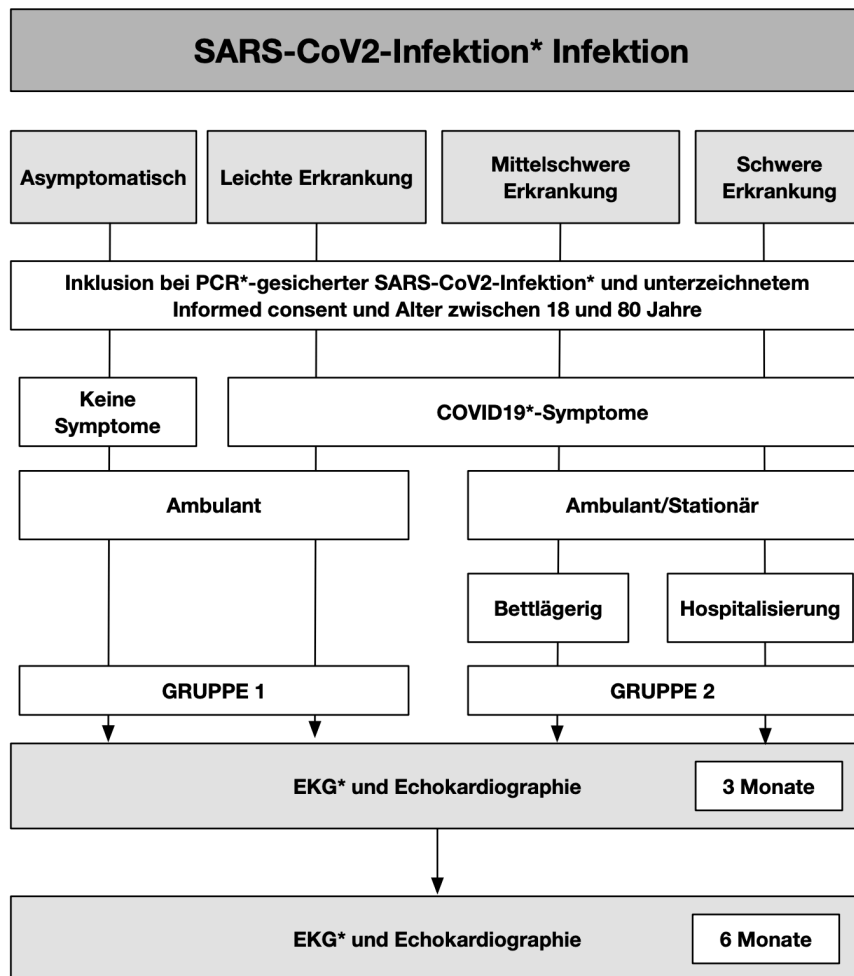


Abbildung 3.1 - Flowchart des Studienaufbaus. *ITS = Intensivstation

Für die Auswertung wurden zwei Gruppen geplant, in die die Studienteilnehmenden nach Schwere der vorausgegangenen COVID-19-Erkrankung eingeteilt wurden (siehe Abbildung 3.1). Diese Gruppen beinhalten eine mittels PCR bestätigte SARS-CoV2-Infektion mit Graduierung der Symptome (Tabelle 3.1). Die Festlegung der Gruppen erfolgte auf Einschätzung der Studienautoren und basiert nicht auf der Einteilung der WHO. Die erste Gruppe umfasst asymptomatische Träger und Studienteilnehmende mit milden Symptomen. Diese Studienteilnehmenden bedurften keiner stationären Therapie bezüglich der akuten Phase der Infektion. Weitere Kriterien für Studienteilnehmende in der ersten Gruppe waren eine fehlende Bettlägerigkeit, keine Bewusstseinsbeeinträchtigung und kein Anhalt für eine COVID-19-Pneumonie. Die zweite Gruppe enthält Studienteilnehmenden mit moderaten bis schweren Beschwerden. Diese Studienteilnehmenden bedurften teilweise einer stationären

Behandlung und gegebenenfalls auch einer intensivmedizinischen Betreuung. Ein weiteres Kriterium für die zweite Gruppe war eine temporäre oder dauerhafte Bettlägerigkeit. Zudem waren weitere Kriterien starke Atemnot, reduzierter Allgemeinzustand bzw. eine Bewusstseinsbeeinträchtigung. Eine Zusammenfassung der Kriterien für die einzelnen Gruppen ist in Tabelle 3.1 zu finden. Insgesamt wurden pro Gruppe mindestens 30 Studienteilnehmende geplant, um eine statistische Testung durchführen zu können.

Zu den Endpunkten dieser Studie zählten elektrokardiographische sowie echokardiographische Veränderungen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten. Die einzelnen Parameter werden in den folgenden Abschnitten näher besprochen.

Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren, das Unterzeichnen der Einwilligungserklärung und die Bestätigung, dass dies die erste Infektion mit Coronavirus war. Zudem musste die Infektion mittels PCR aus einem Nasenrachenabstrich gesichert sein. Ein Alter jünger als 18 Jahre oder älter als 80 Jahre war eines der Exklusionskriterien. Studienteilnehmer, die keine unterzeichnete Einwilligungserklärung abgegeben haben, wurden ebenfalls exkludiert. Zustand nach (Z.n.) Myokarditis, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysen oder eine Demenz, die die Teilnahme an der Studie erschwert, führten ebenfalls zum Ausschluss. Eine Re-Infektion mit dem Coronavirus zählte auch zu den Exklusionskriterien, da hier ein immunologisches Phänomen, das zur Re-Infektion geführt hat, nicht ausgeschlossen werden kann. Z.n. Herztransplantation, angeborene Herzfehler mit oder ohne operative Versorgung, Z.n. Herzoperationen, oder Z.n. Schrittmacherimplantation führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie, da hier durch die stattgehabten Interventionen Erregungsrückbildungsstörungen oder Ausbreitungsstörungen im EKG nicht adäquat beurteilt werden können. Darüberhinaus können diese Interventionen bzw. Umstände zu echokardiographischen Veränderungen führen, die im Rahmen der SARS-CoV2-Infektion fehlinterpretiert werden könnten.

Alle Studienteilnehmenden wurden individuell über die Studie aufgeklärt und mussten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich bestätigen. Die Teilnahme war völlig freiwillig. Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die Nachsorgeuntersuchungen und die Notwendigkeit, diese Termine

wahrzunehmen, um effektiv an der Studie teilnehmen zu können. Jeder Terminplan wurde individuell erstellt und dem Studienteilnehmenden mitgeteilt, sodass die Termine zur Echokardiographie- und EKG-Untersuchung nach drei und sechs Monaten erfolgen konnten.

Tabelle 3.1 - Einteilung der Subgruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2
PCR Nachweis für SARS-CoV2	Ja	Ja
Symptome	Ja/Nein	Ja
Bettlägerigkeit	Nein	Ja
Ambulant oder stationär	Ambulant	Ambulant/Stationär
Bewusstseinsbeeinträchtigung	Nein	Ja/Nein
ITS oder ARDS	Nein	Ja/Nein

Einteilung der Studienteilnehmenden in die Gruppe eins oder zwei abhängig von Symptomen und Charakteristika während der SARS-CoV2-Infektion.

3.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Als Studienbeginn wurde der 15.11.2020 festgelegt als der Tag, an dem die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein keine Einwände gegen die Durchführung der Studie hatte. Als Studienschluss wurde der 31.12.2021 bestimmt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden ausreichend Studienteilnehmende rekrutiert. Die Studienteilnehmenden wurden aus dem laufenden Praxisalltag einer ambulanten kardiologischen und pneumologischen Facharztpraxis rekrutiert. Alle Studienteilnehmenden haben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und Verarbeitung der darin erhobenen Daten schriftlich festgehalten (Anhang - Anlage 1).

3.3 Studienteilnehmerfragebogen

Die Studienteilnehmenden füllten bei Studieneinschluss einen Fragebogen aus (Anhang - Anlage 2). In diesem wurden unter anderem Name, Geburtsdatum, eMail-Adresse, Telefonnummer Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe erhoben.

Es wurden Fragen in Bezug auf die durchgemachte SARS-CoV2-Infektion (Symptome) und der Folgen, auf relevante Vorerkrankungen und Medikation gestellt. Die Studienteilnehmenden wurden gebeten, die Infektion in eigenen Worten zu beschreiben. Der Studienarzt teilte dem Studienteilnehmenden eine ID zu. Danach wurden die Informationen, die den Studienteilnehmenden identifizieren (Name, Geburtsdatum, eMail Adresse, Telefonnummer, ID) von den restlichen Fragen getrennt. Auf dem Fragebogen verbleiben letztlich das Alter und die Studienteilnehmer-ID. Beide Dokumente werden separat voneinander aufbewahrt und verblieben in der Studienzentrale. So konnte eine Anonymisierung und Rückverfolgung der Daten gewährleistet werden.

3.4 Elektrokardiogramm

Das Ruhe-EKG ist eine nicht-invasive, kostengünstige und gut reproduzierbare Untersuchung, die zur kardiologischen und internistischen Basisdiagnostik zählt. Hiermit können der momentane Herzrhythmus und auch die aktuelle Erregungsausbreitung und -rückbildung beurteilt werden.

Bei jedem Studienteilnehmenden wurde an beiden Untersuchungszeitpunkten ein 12-Kanal EKG (Custo Cardio 200, Firma custo med, Ottobrun, Deutschland) mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/ms, einem Filter von 0,05-150 Hz und einer Kalibrierung von 1 Millivolt (mV) pro Zentimeter (cm) (mV/cm) angefertigt. Hierfür lagen die Probanden auf einer Liege auf dem Rücken, ruhig atmend und nicht sprechend. Die EKG-Elektroden wurden nach WHO-Richtlinien angebracht.^[17] Die Brustwandableitungen wurden nach WHO-Standards auf dem Thorax angelegt (V1 im 4. Interkostalraum (ICR) rechts parasternal, V2 im 4. ICR links parasternal, V3 zwischen V2 und V4, V4 im 5. ICR links medioklavikular; V5 im 5. ICR in vorderer Axillarlinie, V6 im 5. ICR in mittlerer Axillarlinie).^[17] Die Extremitätenableitungen wurden an linkem und rechtem Arm und Bein angebracht und umfassen die bipolaren Ableitungen nach Einthoven (Ableitung I von rechtem Arm zu linkem Arm, Ableitung II von rechtem Arm zu linkem Bein, Ableitung III von linkem Arm zu linkem Bein), sowie die unipolaren Ableitungen nach Goldberger (Ableitungen aVR, aVL und aVF; „a“ für „augmented“, V für „Voltage“, „R“ für rechten Arm, „L“ für linken Arm und „F“ für

Fuß).^[17] Das EKG wurde elektronisch gespeichert (Praxissoftware: Medys 10, Version 62_50) und offline analysiert. Mithilfe von custo diagnostic (Firma custo med, Ottobrun, Deutschland) wurden die Zeitintervalle der Herzaktion automatisch berechnet und dokumentiert. Das Anfertigen des Ruhe-EKG dauerte ungefähr 2-3 Minuten (EKG-Elektroden nach WHO-Standard anbringen, EKG-Linien einpendeln lassen, EKG schreiben). Das bedeutet die Herzfrequenz (HF), die am Ende als Ruhe-Herzfrequenz (HF) benannt wird, ist mit einer absoluten Ruhephase von 2-3 Minuten gemessen.

3.4.1 ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE MESSPARAMETER

Neben der HF wurden die atriale Erregungsausbreitung (P-Welle), die atrioventrikuläre Überleitung (PQ-Intervall), die ventrikuläre Erregung (QRS-Komplex) und das nach Bazett korrigierte QT-Intervall (QTcB) als Zeichen der Repolarisierung automatisch erfasst. Zudem wurden die absolute QT-Zeit und die in Prozent angegebene QT-Zeit dokumentiert. Durch einen Studienarzt erfolgte eine visuelle Kontrolle der Intervalle und Zeiten sowie die Bestimmung des Lagetyps und die Kontrolle der HF. Die weitere EKG-Befundung erfolgte ebenfalls durch einen Studienarzt. Die EKG-Befundung umfasst ein systematisches Befundungsschema bestehend aus Herzrhythmus und -frequenz, Lagetyp, sowie De- und Repolarisation. Letztere impliziert die AV-Überleitung, die intrakardiale Leitungsstörungen und ventrikuläre Erregungsaus- und rückbildung.

Tabelle 3.2 - Einteilung der Normwerte im 12-Kanal EKG[19]

EKG-Parameter	Normwerte	Amplitude	Pathologisch
Herzfrequenz (Schläge/Min.)	50 - 100	k.A.	< 50 und > 100
P-Welle	50 - 100 ms	< 0,25 mV	> 100 ms; > 0,25 mV
PQ-Zeit HF > 60/Min. HF < 60/Min.	120 - 200 ms 120 - 220 ms	k.A.	> 200 ms > 220 ms
Q-Zacke	< 40 ms	< 1/4 R	> 40 ms und > 0,3 mV
QRS-Komplex	60 - 120 ms	k.A.	> 120 ms
T-Welle	k.A.	1/6 - 2/3 R	siehe ST-Strecke

QTc(B)	Männer 320 - 460 ms Frauen 320 - 450 ms	k.A.	Männer > 460ms / < 320ms Frauen > 450ms / < 320ms
--------	--	------	--

k.A. = keine Angabe, mV = Millivolt, ms = Millisekunden, Min. = Minute

3.4.2 ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE BEURTEILUNG

Konkret wurden folgende Einteilungen vorgenommen. Anhand der Frequenz wurde das Ruhe-EKG in einen brady- und tachykarden sowie einen normfrequenten Rhythmus eingeteilt. Der Grundrhythmus wurde in Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, ektopen atrialen Rhythmus und alle weiteren supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen oder atrioventrikulären Überleitungsstörungen (siehe Anhang Anlage 3) klassifiziert.

Die Bestimmung des Lagetyp umfasst den aus dem Cabrerakreis abgeleiteten Links- (-30 bis +30°) und Rechtstyp (+90 bis +120°), überdrehten Links- (-30 bis -180°) und Rechtstyp (+120 bis -180°), Indifferenztyp (+30 bis +60°), Steiltyp (+60 bis +90°), Sagital- bzw. S1S2S3-Typ (R- und S-Zacken sind in I, II und III vergleichbar groß, Summationsvektor nach dorsal) und S1Q3-Typ.^[19]

Die P-Welle, repräsentativ für die Vorhoferregung, wurde morphologisch eingeteilt nach einem P-mitrale (P-Welle > 100 ms und doppelgipfelig), P-pulmonale (P-Welle > 0,2 mV), P-biatriale (P-Welle > 120 ms, doppelgipfelig und > 0,2 mV) und einer normalen P-Welle (< 100 ms und < 0,2 mV).^[19]

Die Überleitung des AV-Knoten, gemessen durch das PQ-Intervall, wurde unterteilt in eine normale AV-Überleitung (PQ-Intervall < 200 ms ab einer HF > 60/Minute, PQ-Intervall < 220 ms bei einer HF < 60/Minute), einem AV-Block Grad I (PQ-Intervall > 200 ms ab einer HF > 60/Minute, PQ-Intervall > 220 ms bei einer HF < 60/Minute), AV-Block Grad II Typ Mobitz und Wenckebach und einen AV-Block Grad III (siehe Anhang Anlage 3).^[19]

Die Erregung der Herzkammern wurde in unauffällige Kammererregung (QRS < 120 ms und ohne weitere EKG-Charakteristika) und spezifische Blockbilder eingruppiert. Dies umfasst den linksanterioren^[19,20,21] (QRS-Komplex < 120 ms, überdrehter Linkstyp, S-Persistenz bis V6, qR-Muster in Ableitung aVL, langsamer R-Zuwachs in den Brustwandableitungen) und linksposteriorer^[20,21] (QRS-Komplex < 120ms, Abweichung der elektrischen QRS-Achse nach rechts

von $+80^\circ$ bis $+120^\circ$, rS-Muster in Ableitung I und aVL, und qR-Muster in Ableitung III und aVF) Hemiblock, Linksschenkelblock^[19,20] (QRS-Komplex > 120 ms, breite und plumpe R-Zacken in V1, Intervall vom Beginn von R bis zum größten Negativitätsausschlag in V6 beträgt mindestens 60 ms = Verspätung des oberen Umschlagpunktes, Diskordanz von QRS und ST-Strecke und T-Welle). Des Weiteren erfolgte die Einteilung in inkompletten Rechtsschenkelblock (iRSB)^[19,20,21] (QRS-Komplex < 120 ms, rsr'- oder rSr'- oder rSR'-Konfiguration in V1, Verspätung des oberen Umschlagpunktes in V1 > 50 ms, S-Zacken in I/aVF/V5-V6), und kompletten Rechtsschenkelblock (RSB)^[19,20] (QRS-Komplex > 120 ms, rsr'-/rsR'-/rSR'-Konfiguration in V1, eine Verspätung des oberen Umschlagpunktes in V1 > 50 ms, verbreiterte S-Zacken in I/aVF/links-präkordial).^[19] Weiterhin wurde ein inkompletter unspezifischer Block bei einem QRS-Komplex von 100-120 ms und ohne weitere spezifischen Charakteristika definiert.

Der R/S-Umschlag ist ein Hinweis für die myokardiale Repolarisierung. Ein normaler R/S-Umschlag liegt zwischen V2 und V3 oder V3 und V4. Hierbei nimmt die R-Zacke progressiv zu und die S-Zacke progressiv ab.^[19] Ein fehlender R-Progress ist ein Hinweis für eine myokardiale Repolarisationspathologie.^[19] Eine S-Persistenz bis V6 kann physiologisch sein, im Rahmen eines linksanterioren Hemiblock (LAHB) auftreten oder auf eine Rechtsherzbelastung hindeuten.^[19]

Pathologische Q-Zacken werden definiert als > 40 ms in mindestens zwei konkordanten Ableitungen und mit einer Amplitude $> 0,3$ mV.^[19]

Die ST-Strecke wurde individuell analysiert mit Hinblick auf pathologische Repolarisierungen. ST-Streckensenkungen wurde weiter eingeteilt in deszendierende, ascendierende und horizontale ST-Streckensenkungen. Pathologische ST-Streckensenkungen wurden durch eine Abweichung von mehr als 0,5 mV im Vergleich zur iso-elektrischen Linien gewertet. Weiterhin wurde die T-Welle in prä-terminale und terminale T-Negativierung unterteilt.^[19] ST-Streckenhebungen wurden als pathologisch bewertet, sobald diese in mehr als 2 zusammenhängenden Ableitungen mehr als 0,1 mV in den Extremitätenableitungen und mehr als 0,1 mV in den Brustwandableitungen betragen bzw. in V2/V3 $> 1,5$ mm bei Frauen und > 2 mm bei Männern.

Die nach Bazett korrigierte QT-Zeit (QTc) wurde in ms angegeben und in normal und verlängert eingeordnet (QTc > 450 ms bei Männern und QTc > 460 ms bei Frauen).^[19] Weiterhin erfolgte die Angabe der QT-Zeit in Prozent. Eine QTc > 120% wurde als pathologisch angesehen.^[19] Eine Verkürzung der QTc-Zeit ≤ 320 ms wurde ebenfalls als pathologisch gewertet unabhängig vom Geschlecht.^[19]

$$QTc(Bazett) = QT - Zeit(s) / \sqrt{RR - Intervall}$$

3.4.3 DEFINITION DES GRUNDRHYTHMUS

Wie bei jeder Infektion kann auch durch eine SARS-CoV2-Infektion eine Herzrhythmusstörung hervorgerufen werden. Meist besteht als Grundrhythmus ein Sinusrhythmus. Vorhofflimmern kann paroxysmal, persistierend oder permanent vorliegen. Die in Anlage 3 besprochenen anderen Rhythmen treten meist akut auf und werden in der Regeln stationär in einen Sinusrhythmus zurückgeführt, sodass diese Rhythmen bei Vorstellung in einer ambulanten fachärztlichen Praxis meist nicht anzutreffen sind. Im Rahmen der SARS-CoV2-Infektion ist jedoch bislang eine persistierende inadäquate Sinustachykardie, ein POTS oder eine ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolie (VES/SVES) beschrieben^[34,40,51,52], die häufig zur fachärztlichen Vorstellung führt. Im Anhang werden die einzelnen Rhythmen genau besprochen und definiert (siehe Anhang - Anlage 3).

3.5 Transthorakale Echokardiographie

Eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe liefert in Echtzeit anatomische und physiologische Messparameter. Diese Untersuchung ist ein nicht-invasives, reproduzierbares und unkompliziertes bildgebendes Verfahren, um das Herz mehrdimensional darzustellen. Für die in dieser Studie durchgeführten transthorakalen echokardiographischen (TTE) Untersuchungen wurde ein GE Healthcare Vivid T8 Gerät (GE Healthcare, Norwegen) mit einer 3,5 Ghz Sektorsonde (GE Healthcare, Norwegen) verwendet. Die zweidimensionale (2D) TTE wurde EKG-getriggert in Linksseitenlage in den üblichen Standardschnitten durchgeführt. Hierzu zählen die parasternale lange und kurze Achse sowie die apikalen Schallfenster (2-, 3-, 4- und 5-Kammerblick). Hierbei werden die

Ultraschallbilder im B-Bild, im M-Mode und mit diversen Dopplerverfahren analysiert und entsprechende Messparameter erhoben. Zu den Dopplerverfahren gehören die Farbdoppleruntersuchung, die *pulsed waved (pw)* und *continous waved (cw)* Doppleruntersuchung sowie die Gewebedoppleruntersuchung. Im B-Bild können neben den Dimensionen des Herzens auch die systolische Funktion des linken und rechten Ventrikels hinsichtlich regionaler Wandbewegungsstörungen sowie die Herzklappen morphologisch beurteilt werden. Mittels cw-, pw- und Farbdoppleruntersuchungen wurden die Herzklappen funktionell untersucht, um Insuffizienzen und Stenosen diagnostizieren zu können. Die Beurteilung der diastolischen Funktion ist in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Hierzu werden strukturelle Herzveränderungen und die Gewebesteifigkeit in einem Kontext betrachtet. Die Bildanalyse fand vorwiegend online während der Untersuchung statt und wurde mit dem Softwarepaket EchoPac (GE Vingmed, Norwegen) durchgeführt. Die Bilder wurden auf einem Bildserver gespeichert und die einzelnen Messparameter nach Untersuchung in einem Bericht zusammengefasst.

3.5.1 LINKSVENTRIKULÄRE SYSTOLISCHE FUNKTION UND LINKSVENTRIKULÄRE MORPHOLOGIE

Die linksventrikuläre Funktion wurde biplan im Zwei- und Vierkammerblick mit automatischer Konturerkennung (EchoPac) planimetriert, mittels visueller Einschätzung validiert und in Prozent angegeben. Eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsraktion (LV-EF) wurde in Tabelle 3.3 stehende Stadien eingeteilt. Die weitere Analyse des linken Ventrikels umfasst die LV-Myokardstärke in der Diastole, den linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) und den auf Körperoberfläche (KOF, *body surface area - BSA*) normierten LVEDD (LVEDD/BSA). Diese Parameter können am besten in der parasternalen langen Achse im M-Mode gemessen werden. Die Graduierung der Dilatation des LV ist in Tabelle 3.3 dargestellt. Weiterhin wird in jedem Schnittbild ein Perikarderguss visuell ausgeschlossen. Ein Perikarderguss kann visuell im B-Bild erkannt werden.

Tabelle 3.3 - Einteilung der Normwerte der TTE[24]

	Normwerte		Pathologisch verändert					
	Mann	Frau	leichtgradig		mittelgradig		hochgradig	
			Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau
LV-EF (%)	52-72	54-74	41-51	41-53	30-40		< 30	
LVEDD (mm)	42-58	38-52	59-63	53-56	64-68	57-61	> 69	> 61
LVEDD/BSA (mm/m ² KOF)	22-30	23-31	31-33	32-34	34-36	35-37	>36	>37
E-Welle	k.A.*							
E' septal	> 7 cm/2		< 7 cm/s					
E' lateral	> 10 cm/2		< 10 cm/s					
E/E'	< 14		> 14					
RV basal (mm)	< 41		41 - 45		45 - 50		> 50	
LA Fläche/ BSA (mL/m ²)	16 - 34		35 - 41		42 - 48		> 48	
IVSd (mm)	10	9	< 12		12-15		> 15	
TAPSE	> 17 mm		< 17 mm					

Anmerkungen: LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, KOF = Körperoberfläche, RV = rechter Ventrikel, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LA = linkes Atrium, IVSd = interventrikuläres Septum in der Diastole, mm = Millimeter, ms = Millisekunde, m² = Quadratmeter, k.A. = keine Angabe, *Für die E-Welle gibt es keine verlässlichen Referenzwerte. Für das E/A Verhältnis und die E-Welle gibt es nach Altersgruppen normierte Referenzwerte, die hier nicht weiter vertieft werden.

3.5.1.1 AUTOMATISCHE PLANIMETRISCHE BESTIMMUNG DER EJEKTIONSFRAKTION

Zur exakten Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bietet GE die Funktion der automatischen Planimetrie („AutoEF“)^[25] im 2- und 4-Kammerblick an. Hierbei müssen die Schnittbilder optimal eingestellt sein, sodass die Geometrie des Ventrikels ideal erfasst wird (Abbildung 3.2). Die Software des Ultraschallgeräts kann dann, mittels durch GE programmierte Algorithmen, die einzelnen Wandabschnitte des Ventrikels vom Blutgefülltem Cavum des linken Ventrikels abgrenzen und zeitlich verfolgen. Die Maschine erfasst die endokardiale Blut-Gewebe-Grenze im 4-Kammerblick vom medialen Anulus der Mitralklappe entlang des interventrikulären Septum zum Apex über die laterale

Wand des linken Ventrikels zum lateralen Mitralklappenannulus (Abbildung 3.2). Im 2-Kammerblick verläuft die endokardiale Blut-Gewebe-Grenze vom inferioren Anulus der Mitralklappe über die inferiore Wand des linken Ventrikels zum Apex über die anteriore Wand des linken Ventrikels zum anterioren Mitralklappenannulus (Abbildung 3.2). Der Untersucher muss die automatische Bestimmung visuell kontrollieren und validieren. Hierdurch wird in der Diastole und in der Systole die Fläche im 2- und 4-Kammerblick planimetriert. Durch diese beiden Messungen kann das enddiastolische (EDV, in mL) und -systolische Volumen (ESV, in mL) des linken Ventrikels mit Hilfe der Simpson-Methode errechnet werden (Abbildung 3.2). Über die Volumina des linken Ventrikels in der Diastole und Systole können die Ejektionsfraktion (EF, in %) und das Schlagvolumen (SV, in mL) abgeleitet werden.

$$EF = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100$$

$$SV = EDV - ESV$$

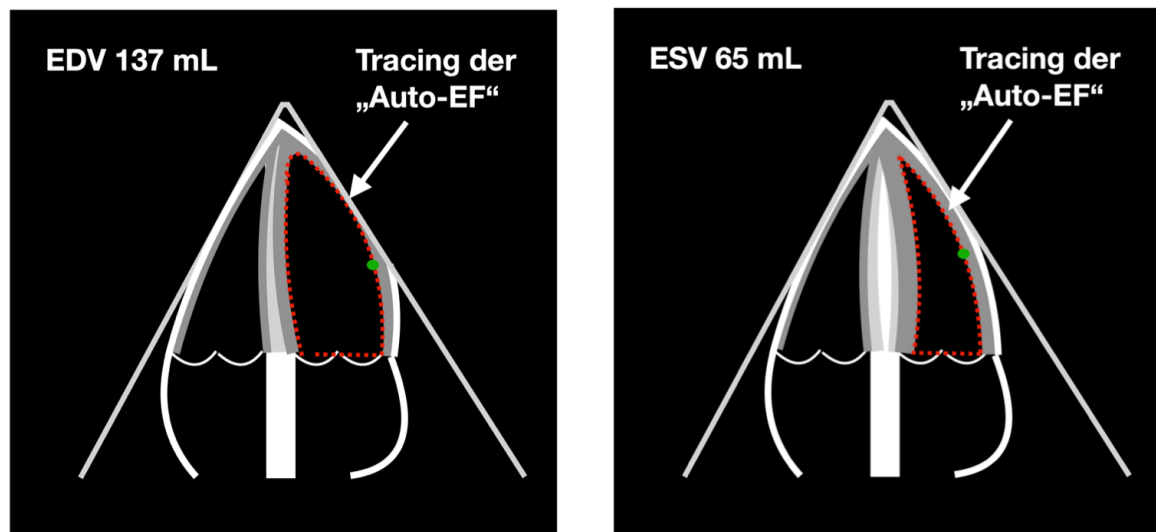


Abbildung 3.2 „AutoEF“ zur planimetrischen Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die Software erkennt die endokardialen Grenzen des linken Ventrikels in der Systole und Diastole. Hierdurch kann das end-systolische (ESV) und -diastolische (EDV) Volumen berechnet werden, woraus die linksventrikuläre Ejektionsfraktion abgeleitet wird. $EF = [(137-65)/137] \times 100 = 52\%$

Die automatische Bestimmung der planimetrischen LV-EF wurde nur bei groben Unstimmigkeiten in der visuellen Kontrolle angepasst. Zum Beispiel, wenn die Klappenebene nicht adäquat erkannt wurde. In diesem Fall wurde mittels 3-Punkterkennung der Software die Geometrie des linken Ventrikels präsentiert. Hierzu wird eine Punkt am medialen Mitralklappenannulus, ein Punkt am lateralen

Mitralklappenannulus und ein Punkt am Apex gesetzt. Durch diese Adjustierung erkennt die Software die endokardiale Blut-Gewebe-Grenze.

3.5.1.2 MESSUNG DES LINKSVENTRIKULÄREN ENDDIASTOLISCHEN DIAMETERS

Die echokardiographische Untersuchung beginnt meist mit der parasternalen langen Achse. Hier kann unter anderem der LVEDD mittels M-Mode in der LV-Studie am genauesten gemessen werden.^[24] Hierfür sollte die lange parasternale Achse optimal eingestellt sein. Dann wird der M-Mode senkrecht auf das interventrikuläre Septum (IVS) gerichtet und über mehrere Schläge aufgezeichnet. Der LVEDD wird kurz nach dem QRS-Komplex an der Stelle, wo der Ventrikel noch maximal groß ist, gemessen (von der inneren Kante am IVS bis zur hinteren Ventrikelwand).^[24] Neben dem LVEDD kann auch der endsystolische linksventrikuläre Diameter (LVESD), das Septum in der Diastole (IVSd) und Systole (IVSs) sowie die Hinterwand des linken Ventrikels in der Diastole und Systole (LVPWd und LVPWs) im M-Mode gemessen werden.^[24]

3.5.2 LINKSVENTRIKULÄRE DIASTOLISCHE FUNKTION

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels wird durch funktionelle und morphologische echokardiographische Parameter beurteilt. Eine ideale diastolische Funktion ist als effiziente Relaxation zur optimalen Füllung des LV für die Systole definiert. Die Geschwindigkeit der Myokardkontraktion kann im *pw*-Gewebedoppler gemessen werden. Dies ist ein direktes Maß für die Dehnbarkeit des Herzens. Eine reduzierte Geschwindigkeit der Myokardkontraktion ist mit einer erhöhten Steifigkeit des Myokard assoziiert. Das Verhältnis von E/E' , bestehend aus der Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe, gemessen in der *pw*-Dopplersonographie, und der Myokardgeschwindigkeit, gemessen am medialen und/oder lateralen Mitralklappenannulus im *pw*-Gewebedoppler, ist ein Maß für die Dehnbarkeit bzw. Steifigkeit des Herzens. Niedrige E/E' stehen für ein dehnbares Herz. Hohe E/E' Werte spiegeln ein steiferes Herz in Zusammenschau mit den weiteren Kriterien wieder. Eines dieser funktionellen Kriterien ist eine indirekte Druckerhöhung im pulmonalen Gefäßstrombett als Folge der erhöhten enddiastolischen Drücken im linken Herzen. Dies kann durch eine erhöhte Geschwindigkeit im *cw*-Doppler

über der Trikuspidalklappe (TR V_{max}) gemessen werden. Ein weiterer Aspekt ist ein morphologisch vergrößertes linkes Atrium, gemessen als der auf die KOF normierte linksatriale Volumenindex (LAVI in mL/m²). Weitere morphologische Parameter sind in der Tabelle 3.4 aufgelistet. Diese Parameter wurden allerdings nicht routinemäßig in dieser Studie gemessen. Dies wird im weiteren Verlauf ausführlicher besprochen. Mit dem HFA-PEFF-SCORE^[23] und seinem Punktesystem wird dann die diastolische Funktion eingeschätzt. Die Einteilung erfolgt in normal diastolische Funktion, Hinweise auf beginnend erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke und Hinweise auf erhöhte Füllungsdrücke (= Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion).

Tabelle 3.4. - HFA-PEFF-SCORE^[23]

	Funktionell	Morphologisch	Biomarker	
			Sinusrhythmus	Vorhofflimmern
Major Kriterium (2 Punkte pro Kategorie)	E' septal < 7 cm/s oder E' lateral < 10 cm/s oder E'/E > 15 oder TR V_{max} > 2,8 m/s	LAVI > 34 ml/m ² oder LV mass index > 149/122 g/m ² (m/w) und RWT > 0,4	NT-proBNP > 220 pg/mL oder proBNP > 80 pg/mL	NT-proBNP > 660 pg/mL oder proBNP > 240 pg/mL
Minor Kriterium (1 Punkt pro Kategorie)	E'/E 9-14 oder GLS < 16 %	LAVI > 29-34 ml/m ² oder LV mass index > 115/95 g/m ² (m/w) oder RWT > 0,4 oder IVSd > 12 mm	NT-proBNP > 220 pg/mL oder proBNP > 80 pg/mL	NT-proBNP > 220 pg/mL oder proBNP > 80 pg/mL

Tabelle 3.4. HFA-PEFF-SCORE - Echokardiographische Messparameter zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion. Beurteilung: > 5 Punkte entspricht HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*), 2-4 Punkte ergibt H.a. beginnend erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke und benötigt weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung einer HFpEF (ergometrischer Stresstest oder invasive hämodynamische Messung des LVEDP - *left ventricular end-diastolic pressure*). Abkürzungen: LAVI (left atrial volume index), RWT (relative wall thickness), HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction), NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide), proBNP (pro brain natriuretic peptide), GLS (global longitudinal strain)

Im Rahmen dieser Studie haben wir uns auf die Messung von E, E', E/E' und dem IVSd beschränkt. Die routinemäßige Messung des LAVI und des globalen longitudinalen Strains (GLS) erfolgte im Rahmen dieser Studie nicht. Die

Messung des LV Masse-Index ist sehr fehleranfällig, sodass auch dies nicht routinemäßig durchgeführt wurde. Es erfolgte somit die Einteilung hinsichtlich des Hinweises auf eine diastolische Funktionsstörung oder einer normalen diastolischen Funktion.

3.5.3 PERIKARDERGUSS

In der parasternalen kurzen und lange Achse sowie in den apikalen und subkostalen Schallfenstern wird im Rahmen der Untersuchung ein Perikarderguss im B-Bild als echoreiche Struktur um das Herz gesehen. Die Stärke des Perikarderguss wird enddiastolisch, bevorzugt im M-Mode gemessen.

3.6 Erhebung der Vitalparameter

Größe, Gewicht und Blutdruck wurden im Rahmen der allgemeinen körperlichen Untersuchung erhoben. Die Größe wurde mit einer gewöhnlichen, an der Wand montierten Messlatte gemessen und in Zentimetern (cm) angegeben. Das Gewicht wurde mit einer Digitalwaage (Etekcitec, Electronic Body Scale, Model EB4410B) ermittelt. Hierfür waren die Studienteilnehmenden teilweise entkleidet (Oberkörper frei, Schuhe aus). Das Gewicht wurde in Kilogramm (kg) angegeben. Der Blutdruck wurde im Liegen mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (APONORM, MICROLIFE AG, Schweiz, Oberarm Blutdruckmessgerät) gemessen. Bis zur Messung lagen die Studienteilnehmenden ca. 1-2 Minuten still auf dem Rücken. Der Blutdruck wurde in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt mit SPSS (Version 28.0.1.0). Alle numerischen Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung erhoben und mittels t-Test bei normalverteilten Variablen oder mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten Variablen miteinander, über die beiden Untersuchungszeitpunkte und gegen Referenzwerte verglichen. Das Signifikanzniveau (p) wurde als signifikant angesehen bei einem Wert $< 0,05$.

Kategorische Variablen wie zum Beispiel Vorerkrankungen, Krankheitsverlauf oder demographische Variablen (Altern, Geschlecht, Größe, Gewicht) wurden in Prozent angegeben.

3.7.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE

Die primären elektrokardiographischen Endpunkte dieser Studie umfassen die HF nach drei und sechs Monaten, angegeben in Schlägen pro Minute (Schläge/Minute), und Repolarisierungsstörungen nach drei und sechs Monaten. Diese wurden definiert als pathologische ST-Streckenveränderungen, T-Negativierungen und eine pathologische QTc-Zeit. Eine genaue Definition wurde in 3.4.1 und 3.4.2 gegeben.

Echokardiographisch wurden die LV-EF und der LVEDD nach drei und sechs Monaten als primärer Endpunkt für diese Studie gewählt, (siehe 3.5.1.1, 3.5.1.2 und 3.7).

3.7.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Als sekundäre elektrokardiographische Endpunkte dieser Studie wurde eine Veränderung des Lagetyps und eine pathologische Depolarisierung (siehe 3.4.2) über die Zeit definiert.

Die sekundären echokardiographischen Endpunkte dieser Studie stellten der H.a. einen Perikarderguss (siehe 3.5.4) nach drei und sechs Monaten sowie der Hinweis für eine diastolische Funktionsstörung nach drei und sechs Monaten dar (siehe 3.5.2).

3.7.3 KATEGORISCHE VARIABLEN

Zu den kategorischen Variablen, die in dieser Studie statistisch untersucht wurden, zählen das Geschlecht, die Subgruppe, die Symptome während der SARS-CoV2 Infektion und die Vorerkrankungen der Studienteilnehmer. Die einzelnen Variablen wurden mit „ja“ oder „nein“ erfasst. Diese wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik angegeben. Im EKG zählen zu den kategorischen Variablen die Einteilung der verschiedenen Blockbilder und das Vorliegen von Endstreckenveränderungen. Auch hier wurde binär nach dem Vorliegen oder dem Fehlen der Variablen eingeteilt. In der transthorakalen

Echokardiographie zählt das Vorliegen eines Perikardergusses zu den kategorischen Variablen.

3.8.4 NUMERISCHE VARIABLEN

Numerische Variablen umfassen messbare Werte in ganzen Zahlen oder Dezimalzahlen wie zum Beispiel das Alter und der systolische und diastolische Blutdruck bei den deskriptiven Daten. Im EKG zählen zu den numerischen Variablen die HF und die Länge der Intervalle und Zeiten (P-Welle, PQ-Zeit, QRS-Komplex, QT-Zeit in Millisekunden und Prozent und die nach Bazett korrigierte QT-Zeit). In der transthorakalen Echokardiographie wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der LVEDD, der auf die KOF normierte LVEDD und die Parameter der diastolischen Funktion im Mitralklappeneinstromprofil E und E' aus dem Gewebedoppler als numerische Variablen erfasst.

3.8.5 NORMALVERTEILUNG

Zur Beurteilung auf Normalverteilung werden der Kolmogorov-Smirnov Test und der Shapiro-Wilk Test herangezogen. Aufgrund der höheren statistischen Power wird in dieser Studie der Shapiro-Wilk Test genutzt, um auf Normalverteilung zu testen. Ein Wert $> 0,05$ spricht für eine statistische Normalverteilung. Weiterhin werden Schiefe und Kurtosis beurteilt. Ein Schiefe-Wert von 0 entspricht einer Normalverteilung. Ein negativer Wert der Schiefe deutete eine rechtssteile Verteilung an, wohingegen ein positiver Wert der Schiefe eine linkssteile Verteilung anzeigt. Die Kurtose beschreibt die Wölbung der Normalverteilungskurve. Ein positiver Wert zeigt eine nach oben gestrickte Kurve an, wohingegen ein negativer Wert eine nach unten gestauchte Kurve anzeigt. Weiterhin wurden zur Bestimmung der Normalverteilung das Histogramm der Stichprobe der einzelnen Variablen und das Q-Q Diagramm beurteilt. Für das Histogramm wurden zusätzlich Schiefe und Kurtosis beachtet.

3.8.6 GRUPPENUNTERSCHIEDSTESTUNG

3.8.6.1 T-TEST

Ein T-Test kann bei Variablen, die normal verteilt sind, durchgeführt werden. Zum Vergleich der Stichprobe mit dem einem Referenzwert wurde ein Einstichprobentest verwendet. Beim Vergleich der Stichproben über die Zeit

wurde ein T-Test mit paarigen Werten eingesetzt. Der Vergleich der beiden Stichproben miteinander wurde mit Hilfe eines T-Tests bei unabhängigen Proben durchgeführt.

3.8.6.2 MANN-WITHNEY-U-TEST

Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei nicht-normalverteilten Variablen genutzt. Im Falle eines Wert $p < 0,05$ im Shapiro-Wilk-Test ist der Mann-Whitney-U-Test indiziert. Hierbei werden zwei Stichproben miteinander verglichen. Es wird getestet, ob ein zufällig gewählter Wert aus der einen Stichprobe einem Wert aus der anderen Stichprobe ähnelt beziehungsweise größer oder kleiner ist. Bei der Verwerfung der Nullhypothese wird angenommen, dass der Wert aus der einen Stichprobe größer beziehungsweise kleiner ist als der Wert aus der anderen Stichprobe. In dieser Studie wurde eine Signifikanz bei $p < 0,05$ angenommen.

4. Resultate

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1 TEST AUF NORMALVERTEILUNG

Zur Beurteilung auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. Aufgrund der höheren statistischen Power wurde in dieser Studie der Shapiro-Wilk-Test genutzt, um auf eine Normalverteilung zu testen. Ein Wert $> 0,05$ spricht für eine statistische Normalverteilung. Hier zeigte sich, dass die Körpergröße, der systolische und diastolische Blutdruck nach drei und sechs Monaten und die HF nach drei Monaten nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt sind. Für diese Parameter zeigt sich kongruent hierzu auch eine Normalverteilung nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test, sodass für die statistische Analyse ein T-Test verwendet wurde. Weiterhin wurden Schiefe und Kurtosis beurteilt. Von den getesteten Variablen, die nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt sind, zeigen die HF nach drei Monaten und der diastolische Blutdruck nach sechs Monaten eine nahezu gleichmäßige Normalverteilung an. Die Körpergröße erscheint rechtssteil verteilt. Der systolische Blutdruck nach drei und sechs Monaten und der diastolische

Blutdruck nach drei Monaten sind linkssteil verteilt. Die Kurtose beschreibt die Wölbung der Normalverteilungskurve. Bei der Körpergröße, dem diastolischen Blutdruck und der HF nach drei und sechs Monaten zeigen sich Werte nahe null, sodass dies einen weiteren Hinweis für eine Normalverteilung darstellt. Weiterhin spiegelte sich dies an den entsprechenden Normalverteilungsdiagrammen wieder, die hier nicht abgebildet sind. Alter, Geschlecht, Gewicht, *Body mass Index* (BMI) und die HF sind nach dem Shapiro-Wilk-Test nicht normal verteilt. Für die statistische Analyse wurde hier ein Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Tabelle 4.1.3 - Deskriptive Statistik von Alter, Größe, Gewicht und BMI nach drei

		Gesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
		N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD
Alter (in Jahren)	M	41	50,5	15,0	27	52,3	15,1	28	48,8	14,9
	W	55	42,5	15,3	12	39,8	14,6	29	43,6	15,6
	I	96	47,1	15,5	39	48,5	15,9	57	46,1	15,4
Körpergröße (in cm)	M	41	180,0	0,08	27	179,3	0,08	29	180,7	0,07
	W	56	169,3	0,09	12	170,9	0,05	29	168,6	0,1
	I	97	175,5	0,1	39	176,7	0,08	58	174,7	0,1
Gewicht (in kg)	M	41	85	16	27	83	16	29	87	17
	W	56	70	16	12	66	7	29	71	18
	I	97	79	18	39	78	16	58	79	19
BMI (in kg/m ²)	M	41	26,2	3,9	27	25,8	4,1	29	26,5	3,7
	W	56	24,2	4,9	12	22,5	3,0	29	25,0	5,3
	I	97	25,4	4,4	39	24,8	4,1	58	25,7	4,6

Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, M = männlich, W = weiblich, I = insgesamt

Tabelle 4.1.1 - Deskriptive Statistik - Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov Test	Shapiro-Wilk Test	Schiefe	Kurtosis
Alter (in Jahren)	< 0,001	0,002	-0,615	-0,562
Geschlecht	< 0,001	< 0,001	-0,391	-1,908
Körpergröße (in cm)	0,200	0,094	-0,526	-0,026
Gewicht (in kg)	0,200	0,008	0,913	1,303
BMI (in kg/m ²)	0,019	< 0,001	1,312	2,767
Systolischer Blutdruck nach drei Monaten	0,200	0,746	0,376	0,405
Diastolischer Blutdruck nach drei Monaten	0,200	0,72	0,304	0,091
HF nach drei Monaten	0,200	0,477	0,128	-0,099
Systolischer Blutdruck nach sechs Monaten	0,200	0,405	0,458	0,727
Diastolischer Blutdruck nach sechs Monaten	0,200	0,265	0,081	0,641
HF nach sechs Monaten	0,005	0,035	0,676	0,162

Abkürzungen: cm = Centimeter, kg = Kilogram, kg/m² = Kilogram pro Quadratmeter, BMI = Body surface area

4.1.2 BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION

Insgesamt konnten für die Studie 97 Studienteilnehmende eingeschlossen werden. Von der gesamten Studienpopulation hatten 40,2 % (n = 39, Tabelle 4.1.2) einen milden bzw. asymptomatischen Verlauf und 59,8 % (n = 58, Tabelle 4.1.2) einen symptomatischeren Verlauf (siehe Einteilung bei Materialien und Methoden, Tabelle 3.1). 57,7 % (n = 56, Tabelle 4.1.2) der Studienpopulation waren männlich. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden betrug 47,1 Jahre (18-76 Jahre, \pm 15,5 Jahre, Tabelle 4.1.3). Hinsichtlich des Geschlecht unterschied sich das durchschnittliche Alter numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei den männlichen Studienteilnehmenden war das durchschnittliche

Tabelle 4.1.2 - Deskriptive Statistik von Symptome und Vorerkrankungen

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Subgruppe			
Milder Verlauf	39 (40,2 %)	39 (100 %)	0 (0 %)
Schwerer Verlauf	58 (59,8 %)	0 (0 %)	58 (100 %)
Geschlecht (männlich)	56 (57,7 %)	27 (69,2 %)	29 (50 %)
Fieber *			
Starkes Fieber > 38,5°C	31 (32 %)	5 (12,8 %)	26 (44,8 %)
Fieber < 38,5°C	24 (24,7 %)	10 (25,6 %)	14 (24,1 %)
Kein Fieber	39 (40,2 %)	23 (59 %)	16 (27,6 %)
Bettlägerigkeit *	58 (59,8 %)	0 (0 %)	58 (100 %)
Husten *	41 (42,3 %)	7 (17,9 %)	34 (58,6 %)
Dyspnoe *	42 (43,3 %)	9 (23,1 %)	33 (56,9 %)
Bewusstseinsbeeinträchtigung *	16 (16,5 %)	0 (0 %)	16 (27,6 %)
Stationäre Behandlung *	15 (15,5 %)	0 (0 %)	15 (25,9 %)
Intensivmedizinische Behandlung *	9 (9,3 %)	0 (0 %)	9 (15,5 %)
Kardiale Beschwerden *	36 (37,1 %)	7 (17,9 %)	29 (50 %)
Bleibende Beschwerden nach drei Monaten	35 (36,1 %)	5 (12,8 %)	30 (51,7 %)
Raucher			
Aktiver Raucher	5 (5,2 %)	1 (2,6 %)	4 (6,9%)
Nicht-Raucher	78 (80,4 %)	33 (84,6 %)	45 (77,6 %)
Ex-Raucher	7,1 (7,2 %)	3 (7,7 %)	4 (6,9 %)
Arterielle Hypertonie	16 (16,5 %)	5 (12,8 %)	11 (19 %)
Diabetes mellitus Typ II	3 (3,1 %)	1 (2,6 %)	2 (3,4 %)
Chronisches Koronarsyndrom	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)

Patienten Charakteristika von Gruppe eins und zwei, basierend auf Symptomen und Kriterien während der akuten Krankheitsphase.

* während der Infektion

Alter 50,5 Jahren (Tabelle 4.1.3), wohingegen bei Frauen das durchschnittliche Alter bei 42,5 Jahren lag (Tabelle 4.1.3). Betrachtet man das Alter in Gruppe in eins und zwei in Bezug auf das Geschlecht fanden sich ebenfalls lediglich numerische Unterschiede. Bei den weiblichen Studienteilnehmenden zeigte sich

ein jüngeres Kollektiv in Gruppe eins (Gruppe eins $39,8 \pm 14,6$ Jahre, Gruppe zwei $43,6 \pm 15,6$ Jahre, Tabelle 4.1.3). Bei den männlichen Teilnehmern fand sich hingegen ein älteres Kollektiv in Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei (Gruppe eins $52,3 \pm 15,1$ Jahre, Gruppe zwei $48,8 \pm 14,9$ Jahre, Tabelle 4.1.3). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet um zu überprüfen, ob sich das Alter bezüglich Subgruppe und Geschlecht statistisch signifikant voneinander unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p 0,002$). Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Alter zwischen leicht und schwer erkrankten Studienteilnehmenden ($p 0,315$). Auch in Hinblick auf das Geschlecht konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p_{weiblich} 0,562$; $p_{männlich} 0,203$).

In Bezug auf das Gewicht und den BMI fanden sich ebenfalls numerische Unterschiede in Gruppe eins verglichen mit Gruppe zwei, sowohl bei den einzelnen Subgruppen als auch bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmenden. Unabhängig vom Geschlecht fand sich ein höheres Gewicht und ein höherer BMI in Gruppe zwei. Bei Frauen lag das Gewicht in Gruppe eins bei 66 ± 7 kg und in Gruppe zwei bei 71 ± 18 kg (Tabelle 4.1.3). Der BMI lag bei Frauen in Gruppe eins gemittelt bei 23 ± 3 kg/m² und in Gruppe zwei bei 25 ± 5 kg/m² (Tabelle 4.1.3). Bei Männern lag das Gewicht in Gruppe eins bei 83 ± 16 kg und in Gruppe zwei bei 87 ± 17 kg (Tabelle 4.1.3). Der BMI lag bei Männern in Gruppe eins gemittelt bei $25,8 \pm 4,1$ kg/m² und in Gruppe zwei bei 27 ± 4 kg/m² (Tabelle 4.1.3). Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde auch hier ein Mann-Whitney-U-Test berechnet, um zu überprüfen, ob sich der BMI bezüglich den Subgruppen statistisch signifikant unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen wichen von einander ab (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied beim BMI zwischen leicht und schwerer erkrankten Studienteilnehmenden ($p 0,312$). Auch zeigte der BMI in Hinblick auf das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p_{weiblich} 0,127$; $p_{männlich} 0,442$). Der Unterschied verblieb somit lediglich numerisch.

Insgesamt hatten 32 % ($n = 31$, Tabelle 4.1.3) während der Infektion starkes Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ und 24,7 % ($n = 24$, Tabelle 4.1.3) leichtes Fieber

beziehungsweise erhöhte Temperatur $< 38,5^{\circ}\text{C}$. 40,2 % (n = 39, Tabelle 4.1.2) hatten während der COVID-19-Erkrankung kein Fieber. Bezüglich der Subgruppeneinteilung zeigte sich eine deutliche Zunahme des Fiebers in Gruppe zwei (Tabelle 4.1.2). 59,8 % (n = 58, Tabelle 4.1.2) waren durch die Infektion bettlägerig, was sie in Gruppe zwei einordnete. Husten fand sich insgesamt bei 42,3 % (n = 41, Tabelle 4.1.2) der Teilnehmer. Auch hier war ein deutlicher Unterschied bezüglich der Subgruppe ersichtlich. In Gruppe eins hatten nur 17,9 % (n = 7) Husten, wohingegen 58,6 % (n = 34) in Gruppe zwei dieses Symptom aufwiesen (Tabelle 4.1.2). Dyspnoe fand sich bei insgesamt 42,3 % der Studienteilnehmenden (n = 42, Tabelle 4.1.2). Auch hier zeigte sich ein Unterschied in Bezug auf die Subgruppe. 23,1 % (n = 9, Tabelle 4.1.2) in Gruppe eins und 56,9% (n = 33, Tabelle 4.1.2) in Gruppe zwei klagten im Rahmen der COVID-19-Erkrankung über Dyspnoe (Tabelle 4.1.2). Eine Bewusstseinsintrübung trat nur in Gruppe zwei auf bei insgesamt 27,6 % (n = 16, Tabelle 4.1.2). Stationär behandelt wurden insgesamt 25,9 % (n = 15, Tabelle 4.1.2), was ebenfalls ein Kriterium für die Einteilung in Gruppe zwei war. Von den 15 stationär behandelten Studienteilnehmenden wurden neun intensivmedizinisch betreut (insgesamt 15,5 %, Tabelle 4.1.2). Dies entspricht 60 % von den stationär behandelten Studienteilnehmern. Bleibende Beschwerden wie zum Beispiel Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung, Palpitationen oder Thoraxschmerz nach drei Monaten zu Studieneinschluss fanden sich bei insgesamt 36,1 % (n = 35, Tabelle 4.1.2). Bezüglich den bleibenden Beschwerden fand sich ebenfalls eine deutliche Zunahme in Gruppe zwei (51,7 %, n = 30, Tabelle 4.1.2).

Vergleicht man die zuvor ausgewählten Vorerkrankungen, zeigte sich in Gruppe zwei eine höhere Anzahl an Rauchern (6,9 %, n = 4, Tabelle 4.1.2) als in Gruppe eins (2,6 %, n = 1, Tabelle 4.1.2). Eine arterielle Hypertonie war bei 16,5 % (n = 16, Tabelle 4.1.2) der gesamten Population bekannt. Auch hier fand sich eine deutlich höhere Anzahl in Gruppe zwei (19 %, n = 11, Tabelle 4.1.2) als in Gruppe eins (12,8 %, n = 5, Tabelle 4.1.2). Ein Diabetes mellitus war in Gruppe eins bei einem Studienteilnehmenden (2,6 %, Tabelle 4.1.2) und in Gruppe zwei bei 3,4 % (n = 2, Tabelle 4.1.2) bekannt. Ein chronisches Koronarsyndrom lag bei einem Studienteilnehmenden (1,7 %, Tabelle 4.1.2) in Gruppe zwei vor.

4.1.3 STATISTISCHE ANALYSE DES BLUTDRUCKS

Bei 66 Probanden aus der gesamten Studie konnte der diastolische und systolische Blutdruck nach drei und sechs Monaten miteinander verglichen werden. Die übrigen Probanden sind nicht zur Verlaufskontrolle nach sechs Monate erschienen, sodass ein Vergleich für diese Parameter über die Zeit nicht möglich war .

Der systolische Blutdruck lag in der gesamten Studienpopulation nach sechs Monaten signifikant niedriger als der systolische Blutdruck nach drei Monaten (p 0,009, T 2,425, df 65). Der Cohen's d Schätzwert von 0,299 zeigt einen geringen Effekt auf die Studienpopulation an. Der systolische Blutdruck wies keinen statistischen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts in Gruppe zwei nach drei und sechs Monaten auf. In Gruppe eins konnte kein relevanter Unterschied bezüglich des systolischen Blutdrucks nach drei und sechs Monaten gezeigt werden.

Tabelle 4.1.4 - Deskriptive Statistik von Alter, Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck und

		Gesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
		N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD
Systolischer Blutdruck (in mmHg) nach drei Monaten	M	40	128,3	16,9	23	126,3	17,1	28	130,3	16,8
	W	47	124,8	15,0	12	123,4	14,1	24	125,4	15,5
	I	87	126,7	16,0	35	125,3	16,0	52	127,7	16,2
Diastolischer Blutdruck (in mmHg) nach drei Monaten	M	40	83,3	10,9	22	83,7	12,8	28	83,0	9,0
	W	46	79,1	7,6	12	79,8	6,2	24	78,9	8,2
	I	86	81,4	9,7	34	82,3	11,0	52	80,8	8,7
HF (in Schlägen/Minute) nach drei Monaten	M	40	74,5	12,8	26	77,9	12,2	28	71,1	12,6
	W	46	74,5	14,2	12	76,6	12,7	26	73,6	15,0
	I	86	74,5	13,4	38	77,5	12,2	54	72,4	13,8
Systolischer Blutdruck (in mmHg) nach sechs Monaten	M	28	120,2	17,9	20	120,1	16,7	21	120,3	19,1
	W	44	122,9	20,0	12	119,4	15,2	24	124,1	21,6
	I	72	121,3	18,6	39	119,9	16,1	45	122,1	20,1
Diastolischer Blutdruck (in mmHg) nach sechs Monaten	M	28	77,1	11,1	20	77,1	11,3	21	77,1	11,1
	W	44	76,1	9,9	7	76,1	6,7	24	76,1	11,0
	I	72	76,7	10,6	27	76,8	10,2	45	76,7	10,9

HF (in Schlägen/Minute) nach sechs Monaten	M	27	70,5	12,2	20	71,4	11,7	20	69,8	12,8
	W	43	71,5	12,4	7	70,4	9,5	23	71,9	13,4
	I	70	70,9	12,2	27	71,1	11,0	43	70,7	13,0

Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, M = männlich, W = weiblich, I = insgesamt

Ebenfalls der diastolische Blutdruck war in der gesamten Studienpopulation nach sechs Monaten signifikant niedriger als der diastolische Blutdruck nach drei Monaten ($p 0,002$, *Cohen's d* 0,369). Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden dieser Studie konnte in Gruppe zwei nach drei Monaten beim diastolischen Blutdruck gefunden werden. Der diastolische Blutdruck lag bei Frauen mit gemittelt 78,9 mmHg niedriger als bei Männern mit einem gemittelten Wert von 83 mmHg ($p 0,044$). Bei einem *Cohen's d* Wert von -0,484 entspricht dies einem noch einem geringen Effekt. Nach sechs Monaten zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr bezüglich des diastolischen Blutdrucks zwischen männlichen und weiblichen Probanden in Gruppe zwei ($p 0,384$). In Gruppe eins konnte kein Unterschied hinsichtlich des Geschlechts angezeigt werden.

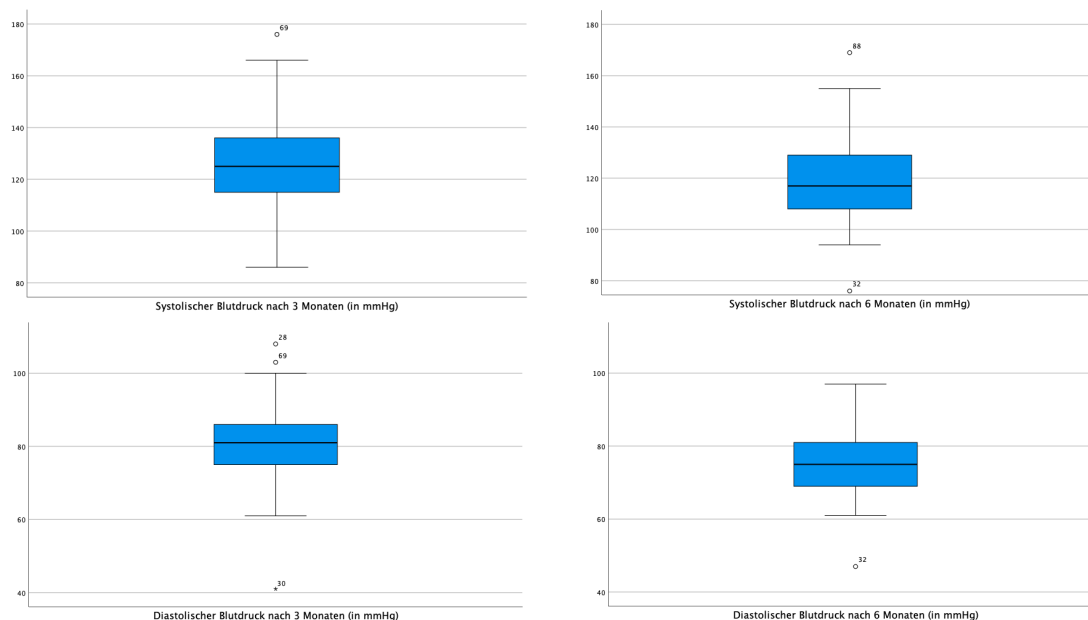


Abbildung 4.1 Boxplot Diagramme von systolischen und diastolischen Blutdruck nach drei und sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation (Gruppe eins und Gruppe zwei).

4.2 Analyse der EKG-Untersuchung

4.2.1 TEST AUF NORMALVERTEILUNG

Zur Beurteilung auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. Aufgrund der höheren statistischen Power wurde in dieser Studie der Shapiro-Wilk Test genutzt, um auf eine Normalverteilung zu testen. Ein Wert $> 0,05$ spricht für eine statistische Normalverteilung. Hier zeigte sich, dass die QTcB-Zeit und die QT-Zeit in Prozent nach drei Monaten, die PQ-Zeit nach sechs Monaten und der QRS-Komplex nach drei und sechs Monaten nach dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt sind. Die übrigen EKG-Parameter waren nach dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, sodass für die statistische Analyse ein T-Test verwendet wurde. Bei fehlender Normalverteilung wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Tabelle 4.2.1 - Test auf Normalverteilung der EKG-Parameter

	Kolmogorov-Smirnov Test	Shapiro-Wilk Test	Schiefe	Kurtosis
HF nach 3 Monaten	0,024	0,091	0,598	0,437
PQ nach 3 Monaten	0,200	0,062	0,591	0,263
QRS nach 3 Monaten	0,200	0,009	0,666	1,017
QTcB nach 3 Monaten	0,200	0,017	0,830	0,893
QT (ms) nach 3 Monaten	0,097	0,399	0,381	0,300
QT (%) nach 3 Monaten	0,030	0,010	0,874	1,016
HF nach 6 Monaten	0,200	0,450	0,378	-0,135
PQ nach 6 Monaten	0,200	0,042	0,567	0,134
QRS nach 6 Monaten	0,200	0,002	0,904	1,587
QTcB nach 6 Monaten	0,200	0,379	0,379	0,408
QT (ms) nach 6 Monaten	0,200	0,576	0,159	-0,537
QT (%) nach 6 Monaten	0,200	0,262	0,426	0,635

Deskriptive Statistik - Test auf Normalverteilung

4.2.2 LAGETYP IM 12-KANAL RUHE-EKG

Tabelle 4.2.2 beschreibt die absolute und relative Häufigkeit der in dieser Studie erfassten Lagetypen in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Subgruppen. Bei Studieneinschluss konnte in der gesamten Studienpopulation bei 54,4 % ein Indifferenztyp erfasst werden. 23,9 % wiesen einen Linkstyp und 14,1 % einen Steiltyp auf. Lediglich 5,4 % hatten einen überdrehten Linkstyp bei einem begleitenden LAHB. Ein Studienteilnehmender zeigte bei Einschluss einen Sagitaltyp (S1Q3-Typ). Andere pathologische Lagetypen (Rechtstyp, überdrehter Rechtstyp und S1S2S3-Typ) waren in dieser Studie nicht vertreten. Nach sechs Monaten zeigt sich in Gruppe eins eine Zunahme des überdrehten Linkstyps.

Zur Verdeutlichung von möglichen SARS-CoV2 assoziierten Veränderungen des Lagetyps werden hier einige Beispiele genannt. Ein Studienteilnehmender aus Gruppe eins zeigte eine Veränderung des Lagetyps über die Zeit. Bei der zweiten Vorstellung lag ein nunmehr überdrehter Linkstyp (zuvor Linkstyp) mit linksanteriorem Hemiblock vor. Zwei weitere Studienteilnehmende wiesen bei Erstvorstellung einen Indifferenztyp und bei der zweiten Vorstellung einen Steiltyp auf. In beiden EKGs zeigte sich ein iRSB bei ansonsten unauffälligem EKG.

Tabelle 4.2.2 - Deskriptive Statistik - Lagetyp im EKG nach 3 und 6 Monaten

Lagetyp	Zeitpunkt	Insgesamt		Gruppe 1		Gruppe 2	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Überdrehter Linkstyp	nach 3 Monaten	5	5,4	2	5,3	3	5,6
	nach 6 Monaten	6	8	3	10,3	3	6,5
Linkstyp	nach 3 Monaten	22	23,9	7	21,1	15	27,3
	nach 6 Monaten	17	22,7	5	17,2	12	26,1
Indifferenztyp	nach 3 Monaten	50	54,4	21	55,3	29	53,7
	nach 6 Monaten	44	58,7	18	62,1	26	56,5
Steiltyp	nach 3 Monaten	13	14,1	5	13,2	8	14,8
	nach 6 Monaten	7	9,3	1	3,5	5	10,9
Rechtstyp	nach 3 Monaten	0	0	0	0	0	0
	nach 6 Monaten	0	0	0	0	0	0
Überdrehter Rechtstyp	nach 3 Monaten	0	0	0	0	0	0
	nach 6 Monaten	0	0	0	0	0	0

Andere	nach 3 Monaten	2	2,2	3	7,9	0	0
	nach 6 Monaten	1	1,3	2	6,9	0	0

Anmerkung: N = Anzahl

4.2.3 HERZRHYTHMUS IM 12-KANAL-RUHE-EKG

Tabelle 4.2.3 listet den Herzrhythmus auf, der im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten in der gesamten Stichprobe erfasst wurde. Zum Untersuchungszeitpunkt wiesen nahezu alle Studienteilnehmenden einen Sinusrhythmus auf. Hiervon war die Mehrheit normofrequent. Nach drei Monaten waren fünf Studienteilnehmende tachykard (6,7%) und drei Studienteilnehmende bradykard (3,9 %). Nach sechs Monaten waren nur noch jeweils ein Studienteilnehmender tachykard und bradykard (1,3 %). Ein Studienteilnehmender wies im Ruhe-EKG nach drei Monaten einen ventrikulären Bigeminus auf, der im Ruhe-EKG nach sechs Monaten nicht mehr auftrat. Bei diesem Studienteilnehmenden war eine ventrikuläre Extrasystolie nicht bekannt, ein chronisches Koronarsyndrom hingegen schon.

Zwischen der ersten und zweiten Vorstellung entwickelte ein Studienteilnehmender ein Rezidiv eines bekannten paroxysmalen Vorhofflimmerns mit auch einer prä-automatischen Pause im Rahmen eines Sick-Sinus-Syndrom (SSS) bei am ehesten höhergradigem sinu-atrialen (SA) Block. Dies wird im Folgenden ausführlicher besprochen.

Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien oder maligne ventrikuläre tachykardie Herzrhythmusstörungen konnten nicht dokumentiert werden.

Tabelle 4.2.3 - Herzrhythmus im Ruhe-EKG nach 3 und 6 Monaten

	Zeitpunkt	N	Prozent
Sinusrhythmus	nach drei Monaten	92	98,9
	nach sechs Monaten	76	100
Vorhofflimmern	nach drei Monaten	0	0
	nach sechs Monaten	0	0
Vorhofflattern	nach drei Monaten	0	0
	nach sechs Monaten	0	0
Andere paroxysmale Tachykardien	nach drei Monaten	0	0
	nach sechs Monaten	0	0

Ventrikuläre Tachykardie (anhaltend und nicht anhaltend)	nach drei Monaten	0	0
	nach sechs Monaten	0	0
Ventrikuläre Extrasystolie (Bigeminus, Trigemini, Couplets, Triplett)	nach drei Monaten	1	1,1
	nach sechs Monaten	0	0

Deskriptive Statistik - Herzrhythmus im Ruhe-EKG nach 3 und 6 Monaten bei allen Studienteilnehmern.
Anmerkung: N = Anzahl

4.2.4 BLOCKBILD IM 12-KANAL-EKG UNTER RUHEBEDINGUNGEN

In Tabelle 4.2.4 werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der in dieser Studie erfassten Blockbilder zusammengefasst. Zu Studienbeginn wiesen 68,5 % der Studienteilnehmenden kein spezifisches Blockbild auf. Die relative Häufigkeit war auch hinsichtlich der Subgruppen zu beobachten. 20,6 % hatten einen iRSB, 2,2 % einen RSB, ebenfalls 2,2 % einen AVB Grad I und 4,4% einen LAHB. Bei 2,2 % der Studienteilnehmenden konnte ein bifaszikulärer Block beschrieben werden. AV-Blockierungen zeigten sich zu Beginn nur in Gruppe eins. In Gruppe zwei entwickelte ein Studienteilnehmender einen AVB Grad I über die Zeit. Der iRSB war deutlich häufiger in Gruppe zwei. RSB und LAHB waren gleich häufig verteilt und zeigten keinen Unterschied über die Zeit. Ein Studienteilnehmender entwickelte einen neu aufgetretenen LAHB, wobei ein Studienteilnehmender mit anfänglichem LAHB nicht zu Verlaufskontrolle erschien (*lost to follow up*). Ein Linksschenkelblock (LSB) war in dieser Studie nicht vertreten.

Zur Verdeutlichung von möglichen SARS-CoV2 assoziierten Veränderungen des Reizweiterleitungssystems werden hier einige Beispiele genannt. Ein Studienteilnehmender in Gruppe eins zeigte im Ruhe-EKG einen einmaligen AV-Block Grad II, Typ Mobitz, auf mit Ausfall eines einzelnen QRS-Komplexes. Dieses Blockbild konnte nicht reproduziert werden. Ein weiterer Studienteilnehmender entwickelte zwischen der ersten und zweiten Vorstellung bei bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern einen sinuatrialen Block im Sinne eines SSS. Des Weiteren entwickelte dieser Studienteilnehmende nach sechs Monaten ebenfalls einen AV-Block Grad I. Ein anderer Studienteilnehmende zeigte nach sechs Monaten keinen iRSB mehr. Weitere Veränderungen von Blockbildern über die Zeit von Studienteilnehmern, die zu beiden

Untersuchungsterminen nachuntersucht werden konnten, waren nicht ersichtlich.

Tabelle 4.2.4 - Blockbild im EKG nach drei und sechs Monaten

		Insgesamt		Gruppe 1		Gruppe 2	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gesamt	nach 3 Monaten	92	100	38	100	54	100
	nach 6 Monaten	75	100	29	100	46	100
Fehlend	nach 3 Monaten	7	-	2	-	5	-
	nach 6 Monaten	25	-	12	-	13	-
Kein Blockbild	nach 3 Monaten	63	68,5	27	71	36	66,7
	nach 6 Monaten	53	71,6	20	70	33	71,7
AV-Block Grad I	nach 3 Monaten	2	2,2	2	5,3	0	0
	nach 6 Monaten	1	1,4	1	3,4	1	2,2
AV-Block Grad II	nach 3 Monaten	0	0	0	0	0	0
	nach 6 Monaten	1	1,4	1	3,4	0	0
AV-Block Grad III	nach 3 Monaten	0	0	0	0	0	0
	nach 6 Monaten	0	0	0	0	0	0
Inkompletter RSB	nach 3 Monaten	19	20,6	5	13,2	14	25,9
	nach 6 Monaten	9	12,2	1	3,4	8	17,4
RSB	nach 3 Monaten	2	2,2	1	2,6	1	1,9
	nach 6 Monaten	2	2,7	1	3,4	1	2,2
LAHB	nach 3 Monaten	4	4,4	2	5,3	2	3,7
	nach 6 Monaten	4	5,4	2	6,9	2	4,4
LSB	nach 3 Monaten	0	0	0	0	0	0
	nach 6 Monaten	0	0	0	0	0	0
Bifaszikulärer Block (AVBI + iRSB, AVBI + LAHB, LAHB + RSB)	nach 3 Monaten	2	2,2	1	2,6	1	1,9
	nach 6 Monaten	3	4,1	1	3,4	2	4,4

Deskriptive Statistik - Blockbild im EKG nach drei und sechs Monaten bei allen Studienteilnehmern und nach Subgruppen. Anmerkung: LAHB (Linksanteriorer Hemiblock), inkompletter Rechtsschenkelblock (iRSB), Rechtsschenkelblock (RSB), Linksschenkelblock (LSB), AV-Block (AVB), N = Anzahl

4.2.5 ERREGUNGSRÜCKBILDUNGSSTÖRUNGEN IM 12-KANAL-RUHE-EKG

T-Negativierungen im Ruhe-EKG konnten bei 27,1% der Studienteilnehmenden (n = 25, Tabelle 4.2.5) nach drei Monaten dokumentiert werden. Nach sechs Monaten zeigten lediglich noch 22,7% der Studienteilnehmenden T-

Negativierungen im Ruhe-EKG (n = 17, Tabelle 4.2.5). Die relative Häufigkeit zeigt einen deutlich Rückgang von T-Negativierungen im Ruhe-EKG nach sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Subgruppen. Bei insgesamt drei Studienteilnehmenden zeigte sich nach sechs Monaten eine Normalisierung der T-Negativierung, die nach drei Monaten im Ruhe-EKG aufgefallen war.

ST-Streckensenkungen oder -hebungen, die keine akuten Erregungsrückbildungsstörungen im Sinne einer myokardialen Ischämie darstellten, aber dennoch ausgeprägt zum Vorschein traten (> 0,5 Millimeter [mm] in den Extremitätenableitungen oder > 1 mm in den Brustwandableitungen) und meist aus einer S-Zacke entsprangen, waren in 25,0 % (n = 22, Tabelle 4.2.5) nach drei Monaten und bei 25,3 % (n = 19, Tabelle 4.2.5) nach sechs Monaten zu beobachten. Insgesamt verhielt sich die relative Häufigkeit stabil.

Tabelle 4.2.5 - T-Negativierungen und ST-Streckensenkungen/-hebungen im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten

Parameter	Zeitpunkt	Insgesamt		Gruppe 1		Gruppe 2	
		N	%	N	%	N	%
T-Negativierungen	nach 3 Monaten	25	27,1	10	26,3	15	27,8
	nach 6 Monaten	17	22,7	7	24,1	10	21,7
ST-Streckensenkungen/- Hebungen	nach 3 Monaten	23	25,0	9	23,7	14	25,9
	nach 6 Monaten	19	25,3	7	24,1	13	28,3

Deskriptive Statistik - T-Negativierungen und ST-Streckensenkungen/-hebungen im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten, insgesamt und unterteilt nach Subgruppe. Anmerkung: N = Anzahl , % = Prozent

4.2.6 STATISTISCHE ANALYSE DER ZEITEN UND INTERVALLE IM RUHE-EKG

In Tabelle 4.2.6 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der in Absatz 3.4.1 genannten EKG-Parameter nach drei und sechs Monaten hinsichtlich der Subgruppen und in der allgemeinen Studienpopulation angegeben. Die statistische Betrachtung wird im Folgenden besprochen.

Tabelle 4.2.6 - Deskriptive Statistik der EKG-Parameter nach drei und sechs Monaten

Parameter	Zeitpunkt	Insgesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
		N	Wert	SD	N	Wert	SD	N	Wert	SD

HF (in Schläge/Minute)	nach 3 Monaten	92	74,5	13,4	39	76,9	12,1	53	72,8	12,1
	nach 6 Monaten	71	71,2	12,3	27	69,9	10,8	44	72,0	10,8
P-Welle (in ms)	nach 3 Monaten	92	108,6	12,8	38	110,3	12,6	54	107,4	12,9
	nach 6 Monaten	75	110,6	12,3	29	112,0	11,7	46	109,7	12,7
PQ-Zeit (in ms)	nach 3 Monaten	92	151,6	22,7	38	157,6	24,9	54	147,3	20,1
	nach 6 Monaten	75	155,1	22,9	29	163,6	24,0	46	149,8	20,7
QRS-Komplex (in ms)	nach 3 Monaten	92	99,8	12,3	38	98,6	10,9	54	100,7	11,5
	nach 6 Monaten	75	100,0	12,0	29	100,2	12,2	46	99,9	11,9
QT-Zeit (in ms)	nach 3 Monaten	91	387,1	27,2	37	383,3	23,5	54	389,7	29,4
	nach 6 Monaten	75	390,5	29,0	29	392,5	28,4	46	389,3	29,7
QT-Zeit (in %)	nach 3 Monaten	90	108,2	7,5	36	107,4	6,5	54	108,7	8,1
	nach 6 Monaten	74	108,6	7,3	29	109,3	6,2	46	108,2	7,9
QTc(B) (in ms)	nach 3 Monaten	90	423,8	29,3	36	420,7	25,8	54	425,9	31,6
	nach 6 Monaten	75	426,2	29,0	29	429,8	25,2	46	424,0	30,6

Deskriptive Statistik - EKG-Parameter nach drei und sechs Monaten, insgesamt und unterteilt nach Subgruppe. Anmerkung: N = Anzahl, SD = Standardabweichung, ms = Millisekunde, % = Prozent

4.2.6.1 STATISTISCHE ANALYSE DER SUBGRUPPEN

Für die normal verteilten Parameter wurde ein T-Test mit paarigen Werten verwendet. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde für die nicht normal verteilten Parameter benutzt. Die HF in Ruhe nach sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation war statistisch signifikant niedriger als nach drei Monaten. Der Cohen's d Wert von 0,246 zeigt hier einen kleinen Effekt an. Die gesamte Population zeigt nach drei Monaten eine gemittelte HF von 74,2/Minute und nach sechs Monaten eine HF von 70,9/Minute (p 0,024). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der HF nach sechs Monaten zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei ($U = 538,5$, $Z = -0,507$, p 0,612) sowie in Hinblick auf das Geschlecht ($p_{weiblich}$ 0,893; $p_{männlich}$ 0,443). In Gruppe eins betrug die HF nach drei Monaten 76,9 Schläge/Minute und in Gruppe zwei 72,8 Schläge/Minute. Die HF unterschied sich zwischen Gruppe eins und zwei nach drei Monaten statistisch signifikant (p 0,003). Nach sechs Monaten zeigte sich kein Hinweis mehr für eine statistische Signifikanz bei der HF in Ruhe zwischen Gruppe eins und zwei (p 0,252).

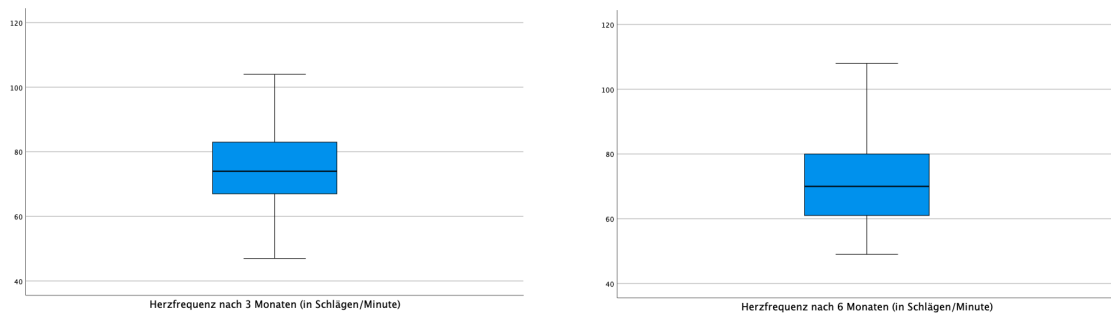


Abbildung 4.1 Boxplot Diagramme der HF nach drei und sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation (Gruppe eins und Gruppe zwei).

Die nach Bazett korrigierte QT-Zeit, die einer der primären elektrokardiographischen Endpunkte war, wies nach drei und sechs Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe eins und zwei und zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden auf. Auch die nicht korrigierte QT-Zeit und die in Prozent angegebene QT-Zeit konnten diesen Unterschied nicht abbilden.

Die PQ-Zeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei zu beiden Zeitpunkten. Nach drei Monaten erschien die PQ-Zeit normal verteilt, sodass hier ein t-Test verwendet wurde. Nach drei Monaten war die PQ-Zeit statistisch signifikant höher in Gruppe eins als in Gruppe zwei ($p 0,016$). Der Cohen's d Wert von 0,462 entsprach noch einem leichten Effekt auf die Studienpopulation. In Gruppe eins betrug die gemittelte PQ-Zeit 157,6 ms und in Gruppe zwei 147,3 ms. Nach sechs Monaten zeigte sich die PQ-Zeit nicht mehr normal verteilt. Es wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet, um zu prüfen, ob sich die PQ-Zeit statistisch signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet. Die Nullhypothese, dass die PQ-Zeit gleich verteilt ist, musste abgelehnt werden ($p 0,015$). In Gruppe eins betrug die gemittelte PQ-Zeit 163,6 ms und in Gruppe zwei 149,8 ms. Auch nach sechs Monaten unterschied sich die PQ-Zeit somit statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Zusammengefasst fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied nach drei und sechs Monaten bei der PQ-Zeit zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei.

Tabelle 4.2.6.1 - Statistische Testung der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und

Parameter	Zeitpunkt	Gruppe 1		Gruppe 2		Signifikanz	
		MW	SD	MW	SD	p	T

HF	nach 3 Monaten	76,9	12,1	72,8	12,1	0,074	1,462
	nach 6 Monaten	69,9	10,8	72,0	10,8	0,252	-0,671
P-Welle	nach 3 Monaten	110,3	12,6	107,4	12,9	0,137	1,101
	nach 6 Monaten	112,0	11,7	109,7	12,7	0,211	0,806
PQ-Zeit	nach 3 Monaten	157,6	24,9	147,3	20,1	0,016	2,183
	nach 6 Monaten	163,6	24,0	149,8	20,7	0,015*	n.a.
QRS-Komplex	nach 3 Monaten	98,6	10,9	100,7	11,5	0,315*	n.a.
	nach 6 Monaten	100,2	12,2	99,9	11,9	0,896*	n.a.
QT-Zeit in ms	nach 3 Monaten	383,3	23,5	389,7	29,4	0,135	-1,110
	nach 6 Monaten	392,5	28,4	389,3	29,7	0,323	0,463
QT-Zeit in %	nach 3 Monaten	107,4	6,5	108,7	8,1	0,757*	n.a.
	nach 6 Monaten	109,3	6,2	108,2	7,9	0,258	0,653
QT-Zeit nach Bazett-Korrektur	nach 3 Monaten	420,7	25,8	425,9	31,6	0,674*	n.a.
	nach 6 Monaten	429,8	25,2	424,0	30,6	0,197	0,856

Statistische Testung der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten im Vergleich zwischen Gruppe eins und zwei. Anmerkungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz, T = Freiheitsgrade, n.a. = nicht angegeben

* Berechnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test bei Variablen, die nicht normal verteilt sind

4.2.6.2 STATISTISCHE ANALYSE DER EKG-PARAMETER HINSICHTLICH DER SUBGRUPPEN UND DES GESCHLECHTS

Tabelle 4.2.6.2.1 gibt die statistische Betrachtung der beiden Gruppen gegeneinander bei weiblichen Teilnehmenden zu den beiden Untersuchungszeitpunkten an. Die HF in Ruhe nach drei Monaten verfehlte bei weiblichen Teilnehmenden einen relevanten Unterschied im Subgruppenvergleich knapp ($p\ 0,081$; *Cohen's d* 0,494). Hinsichtlich der QT-Zeit fand sich kein Anhalt für einen relevanten Unterschied zwischen Gruppe eins und zwei nach drei und sechs Monaten bei weiblichen Teilnehmenden. Dies traf für die absolute QT-Zeit, die in Prozent angegebene QT-Zeit und die nach Bazett korrigierte QT-Zeit zu. Die PQ-Zeit wies als einziger EKG-Parameter nach drei Monaten einen statistisch signifikant Unterschied bei den weiblichen Teilnehmenden auf. In Gruppe eins betrug die PQ-Zeit nach drei Monaten 153,6 ms und in Gruppe zwei nach drei Monaten 140,0 ms ($p\ 0,037$; $T\ 1,833$; $df\ 38$). Bei einem *Cohen's d* Wert von 0,633 hat dieses Ergebnis einen mittleren Effekt

auf die Studienpopulation. Nach sechs Monaten fand sich kein Unterschied mehr. Bei Hinweisen für ein Fehlen der Normalverteilung der PQ-Zeit nach sechs Monaten wurde ein Mann-Whitney-U Test verwendet, der keinen statistisch relevanten Unterschied anzeigen konnte ($p 0,189$). Alle weiteren Parameter im Ruhe-EKG wiesen nach drei und sechs Monaten keine wesentlichen Unterschiede bei weiblichen Teilnehmende auf im Hinblick auf die Subgruppen.

Tabelle 4.2.6.2.1 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei

Parameter	Zeitpunkt	Gruppe 1			Gruppe 2			Signifikanz	
		N	MW	SD	N	MW	SD	p	T
HF	nach 3 Monaten	12	82,4	13,5	27	75,1	15,3	0,081	1,425
	nach 6 Monaten	7	78,4	11,4	20	73,1	13,1	0,174	0,956
P-Welle	nach 3 Monaten	12	109,7	12,0	28	104	13,1	0,104	1,279
	nach 6 Monaten	7	107,0	9,4	21	105,9	15,7	0,432	0,173
PQ-Zeit	nach 3 Monaten	12	153,6	26,7	28	140,0	18,8	0,037	1,833
	nach 6 Monaten	7	157,1	22,0	21	143,1	18,3	0,189*	n.a.
QRS-Komplex	nach 3 Monaten	12	96,1	11,6	28	97	10,9	0,782*	n.a.
	nach 6 Monaten	7	96,9	13,6	21	93,6	9,4	0,796*	n.a.
QT-Zeit in ms	nach 3 Monaten	11	380,5	10	28	388,2	31,2	0,214	-0,802
	nach 6 Monaten	7	384,3	29,9	21	386,5	30,0	0,241	0,714
QT-Zeit in %	nach 3 Monaten	11	106,7	8,8	28	108,8	9,2	0,651*	n.a.
	nach 6 Monaten	6	109,5	9,1	21	110,6	8,4	0,394	-0,272
QT-Zeit nach Bazett-Korrektur	nach 3 Monaten	11	418,7	34,4	28	426,6	35,6	0,612*	n.a.
	nach 6 Monaten	7	435,0	34,9	21	433,3	32,1	0,453	0,120

Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten von Gruppe eins gegen Gruppe zwei bei weiblichen Teilnehmenden. Anmerkungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz, T = Freiheitsgrade, n.a. = nicht angegeben

* Berechnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test bei Variablen, die nicht normal verteilt sind

In Tabelle 4.2.6.2.2 werden die statistischen Ergebnisse der EKG-Parameter bei männlichen Teilnehmern zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei nach drei und sechs Monaten zusammengefasst. Die männlichen Teilnehmer dieser Studien wiesen insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den primären Endpunkten und auch insbesondere der PQ-Zeit hinsichtlich der Subgruppe nach drei und sechs Monaten auf. Jedoch verfehlten die nach Bazett korrigierte

QT-Zeit und die in Prozent angegebene QT-Zeit nach sechs Monaten eine statistische Signifikanz nur knapp (p_{QTc} 0,052 und $p_{QT(\%)}$ 0,055).

Tabelle 4.2.6.2.2 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei

Parameter	Zeitpunkt	Gruppe 1			Gruppe 2			Signifikanz	
		N	MW	SD	N	MW	SD	p	T
HF	nach 3 Monaten	27	74,4	10,8	26	70,3	12,5	0,105	1,270
	nach 6 Monaten	20	67,0	9,2	24	71,0	13,5	0,130	-1,140
P-Welle	nach 3 Monaten	26	110,7	13,1	26	111,0	12,7	0,460	-0,101
	nach 6 Monaten	22	113,6	12,3	25	112,8	8,6	0,397	0,262
PQ-Zeit	nach 3 Monaten	26	159,4	24,3	26	155,2	18,8	0,241	0,709
	nach 6 Monaten	22	165,6	24,8	25	155,4	21,3	0,117*	1,523
QRS-Komplex	nach 3 Monaten	26	99,7	10,6	26	104,7	11,0	0,095*	n.a.
	nach 6 Monaten	22	101,3	11,9	25	105,2	11,4	0,175*	n.a.
QT-Zeit in ms	nach 3 Monaten	26	384,5	27,4	26	391,4	27,9	0,187	-0,898
	nach 6 Monaten	22	395,1	28,1	25	391,6	29,8	0,341	0,411
QT-Zeit in %	nach 3 Monaten	25	107,7	5,5	26	108,6	6,9	0,792*	-0,512
	nach 6 Monaten	22	109,3	5,5	25	106,2	7,1	0,052	1,664
QT-Zeit nach Bazett-Korrektur	nach 3 Monaten	25	421,6	21,7	26	425,2	27,2	0,785*	-0,520
	nach 6 Monaten	22	428,1	22,1	25	416,2	27,5	0,055	1,631

Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten von Gruppe eins gegen Gruppe zwei bei männlichen Teilnehmern. Anmerkungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz, T Freiheitsgrade, n.a. = nicht angegeben

* Berechnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test bei Variablen, die nicht normal verteilt sind

4.2.7 STATISTISCHE ANALYSE DER EKG-RESULTATE ZU BEIDEN

VORSTELLUNGSZEITPUNKTEN

Insgesamt wurden 69 Studienteilnehmende zu beiden Vorstellungszeitpunkten untersucht. Vergleicht man die gesamte Studienpopulation unabhängig von Subgruppe oder Geschlecht fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der HF. Hier zeigte sich über die gesamte Studienpopulation eine niedrigere HF nach sechs Monaten (p 0,024; T 2,022; df 65). Nach drei Monaten zeigt die gesamte Stichprobe eine gemittelte HF in Ruhe von 74,2 Schläge/Minute. Nach sechs Monaten betrug diese 70,9 Schläge/Minute. Bei einem Cohen's d Wert von 0,249 entspricht dies einem kleinen Effekt auf die Studienpopulation.

Vergleicht man die weiteren primären Endpunkte im Ruhe-EKG über die Zeit, fand sich kein relevanter Unterschied.

In einer weiteren Analyse wurden die beiden Subgruppen über die beiden Zeitpunkte untersucht (Tabelle 4.2.7.1). In Gruppe eins fand sich analog zur gesamten Studienpopulation eine statistisch signifikant niedrigere HF in Ruhe (p 0,003). Nach drei Monaten zeigte sich eine gemittelte HF in Ruhe von 77,9 Schlägen/Minute. Nach sechs Monaten war diese statistisch relevant niedriger mit 69,9 Schlägen/Minute. Bei einem Cohen's d Wert von 0,579 kann hier ein mittlerer Effekt auf die Studienpopulation angenommen werden. In Gruppe zwei fand sich hingegen kein Hinweis für einen statistisch relevanten Unterschied der HF über die Zeit (p 0,479). Alle weitere primären und sekundären Endpunkte der De- und Repolarisierung im Ruhe-EKG zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt über die beiden Untersuchungszeitpunkte hinsichtlich der Subgruppen.

Tabelle 4.2.7.1 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum

Untersuchungsparameter nach drei und sechs Monaten	Gesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
	N	p	T	N	p	T	N	p	T
HF in Ruhe	66	0,024	1,293	27	0,003	3,011	39	0,479	0,053
P-Welle	69	0,353	-0,379	28	0,467	-0,084	41	0,340	-0,416
PQ-Intervall	69	0,480	-0,05	28	0,283	-0,581	41	0,271	0,615
QRS-Komplex	69	0,668*	n.a.	28	0,144	-1,085	41	0,079	1,441
QT-Zeit in ms	69	0,265	-0,630	28	0,026	-2,026	41	0,187	0,899
QT-Zeit in %	68	0,500	0,000	27	0,260	-0,653	41	0,308	0,505
QTc(B)-Zeit	69	0,428	-0,181	28	0,177	-0,942	41	0,301	0,526

Tabelle 4.2.6.1 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten gegen sechs Monate in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Subgruppe. Anmerkung: p = Signifikanz, T = Freiheitsgrade, n.a. = nicht angegeben

* Berechnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test bei Variablen, die nicht normal verteilt sind

Weiterhin erfolgte ein statistischer Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte hinsichtlich des Geschlecht der Probanden und unabhängig von der Subgruppe. Dies wird in Tabelle 4.2.7.2 abgebildet. Alle primären und sekundären Endpunkte zeigten keinen Anhalt für eine statistische

Signifikanz, wenn die erhobenen Parameter über die zwei Vorstellungszeitpunkte miteinander verglichen wurden.

Tabelle 4.2.7.2 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum

Vergleich nach drei und sechs Monaten	Gesamt			Frauen			Männer		
	N	p	T	N	p	T	N	p	T
HF in Ruhe	66	0,024	1,293	25	0,064	1,572	41	0,090	1,364
P-Welle	69	0,353	-0,379	27	0,453	0,119	42	0,272	-0,610
PQ-Intervall	69	0,480	-0,05	27	0,494	0,014	42	0,472	-0,070
QRS-Komplex	69	0,668*	n.a.	27	0,087*	n.a.	42	0,349*	n.a.
QT-Zeit in ms	69	0,265	-0,630	27	0,380	0,309	42	0,132	-1,134
QT-Zeit in %	68	0,500	0,000	26	0,286	-0,573	42	0,307	0,507
QTc(B)-Zeit	69	0,428	-0,181	27	0,239	-0,719	42	0,348	0,392

Tabelle 4.2.6.2 - Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten gegen sechs Monate in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Geschlecht. Anmerkungen: p = Signifikanz, T = Freiheitsgrade, n.a. = nicht angegeben

* Berechnung mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test bei Variablen, die nicht normal verteilt sind

Von den Studienteilnehmenden, die im Rahmen der Infektion intensivmedizinisch betreut werden mussten, konnten sieben Studienteilnehmende über drei und sechs Monate in dieser Studie nachbeobachtet werden. Hier zeigte sich beim QRS-Komplex ein statistisch signifikanter Unterschied. Nach sechs Monaten verkürzte sich der QRS-Komplex gemittelt von 103,6 ms nach drei Monaten auf 98,9 ms nach sechs Monaten (p 0,019). Bei einem Cohen's d Wert von 1,0 entspricht dies einem starken Effekt auf die Studienpopulation. Alle anderen zuvor ausgewählten primären Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

4.2.8 STATISTISCHE ANALYSE DER BEIDEN EKG-PARAMETER GEGEN REFERENZWERTE

Alle primären und sekundären Endpunkte der EKG-Auswertung wurden gegen Referenzwert aus der Literatur getestet. Hierfür wurde die Studie von Mendzelevski et al.^[22] mit 79.743 untersuchten Studienteilnehmenden genutzt. Tabelle 4.2.8.1 fasst die genutzten Referenzwerte zusammen. In der Studie von Mendzelevski et al.^[22] wurden die einzelnen Parameter hinsichtlich des Alters

und Geschlecht untersucht. Das Alter wurde weiterhin in Alterskohorten eingeteilt. In der statistischen Analyse unserer Studie wurde der Mittelwert ohne Adjustierung auf das Alter verwendet.

Tabelle 4.2.8.1 - Referenzwerte der Zeiten im Ruhe-EKG insgesamt und nach Geschlecht

	Insgesamt	N	Frauen	N	Männer	N
HF (Schläge/Minute)	68	46.129	68	24.562	66	21.567
PQ-Intervall (in ms)	154	46.119	151	24.558	157	21.561
QRS-Komplex (in ms)	91	46.129	88	24.562	94	21.567
QT-Zeit (in ms)	384	46.129	387	24.562	380	21.567
QTc(B)-Zeit (in ms)	409	46.129	414	24.562	401	21.567

Referenzwerte (Mittelwerte) für die Parameter und Zeiten im Ruhe-EKG insgesamt und nach Geschlecht nach Mendzelevski et al.^[22] Anmerkungen: N = Anzahl, HF = Herzfrequenz, ms = Millisekunde

Für die gesamte Studienpopulation fand sich ein statistisch signifikant höheres Ergebnis, wenn die gemittelte HF nach drei und sechs Monaten mit dem Referenzwert aus Tabelle 4.2.8.1 verglichen wurde ($p_{nach\ drei\ Monaten} < 0,001$ und $p_{nach\ sechs\ Monaten} 0,016$). Hinsichtlich des Geschlechts der Teilnehmer zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikant höhere HF als der Referenzwert nach drei und sechs Monaten (Tabelle 4.2.8.2). Betrachtet man die Subgruppe und vergleicht die Ruhe HF der einzelnen Gruppen mit dem Referenzwert, fand sich nach drei Monaten eine statistisch signifikant höhere HF ($p_{Gruppe\ eins} < 0,001$ und $p_{Gruppe\ zwei} 0,009$, Tabelle 4.2.8.2). Nach sechs Monaten war dies lediglich in Gruppe zwei noch statistisch signifikant unterschiedlich ($p 0,027$; Tabelle 4.2.8.2). In Gruppe eins konnte nach sechs Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zum Referenzwert der Ruhe HF erhoben werden ($p 0,182$; Tabelle 4.2.8.2). Bei männlichen und weiblichen Teilnehmenden waren die HF nach drei und sechs Monaten statistisch relevant niedriger als der Referenzwert (Tabelle 4.8.2.3).

Tabelle 4.2.8.2 - Statistischer Vergleich der EKG-Parameter mit Referenzwerten

	Insgesamt				Gruppe 1			Gruppe 2		
	RW	N	p	T	N	p	T	N	p	T
HF in Ruhe (in Schläge/Min.) nach 3 Monaten	68	92	< 0,001	4,6	39	< 0,001	4,6	53	0,009	2,5

PQ-Intervall (in ms) nach 3 Monaten	154	92	0,152	-1,0	38	0,191	0,9	54	0,009	-2,4
QT-Zeit (in ms) nach 3 Monaten	384	91	0,139	1,1	37	0,428	-0,2	54	0,079	1,4
QTc(B)-Zeit (in ms) nach 3 Monaten	409	90	< 0,001	4,8	36	0,005	2,7	54	< 0,001	3,9
HF in Ruhe (in Schläge/Min.) nach 6 Monaten	68	71	0,016	2,2	27	0,182	0,9	44	0,027	2,0
PQ-Intervall (in ms) nach 6 Monaten	154	75	0,337	0,4	29	0,020	2,2	46	0,087	-1,4
QT-Zeit (in ms) nach 6 Monaten	384	75	0,028	1,9	28	0,059	1,6	46	0,117	1,2
QTc(B)-Zeit (in ms) nach 6 Monaten	409	75	< 0,001	5,2	25	< 0,001	4,5	46	< 0,001	3,3

Statistischer Vergleich von HF, PQ-Intervall, QT-Zeit und nach Bazett korrigierter QT-Zeit (QTc(B)-Zeit) mit Referenzwerten nach drei und sechs Monaten unterteilt nach Subgruppe. Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, p = Wahrscheinlichkeit, T = Freiheitsgrade, RW = Referenzwert, ms = Millisekunden

Die nach Bazett korrigierte QT-Zeit war in der gesamten Studienpopulation und in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Schwere der Erkrankung (Gruppe eins und Gruppe zwei) und des Geschlechts zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant höher (Tabellen 4.2.8.2 und 4.8.2.3).

Vergleicht man die absolute QT-Zeit war diese nach drei und sechs Monaten bei den männlichen Teilnehmern ($p_{nach\ drei\ Monaten} 0,021$ und $p_{nach\ drei\ Monaten} 0,001$) und nach sechs Monaten in der gesamten Stichprobe ($p 0,028$; Tabelle 4.2.8.2) statistisch signifikant höher als der Referenzwert. In Gruppe zwei hatte die QT-Zeit nach drei Monaten eine statistische Signifikanz knapp verfehlt ($p 0,079$; Tabelle 4.2.8.2). Auch in Gruppe eins wurde eine statistische Signifikanz nach sechs Monaten knapp verfehlt ($p 0,059$; Tabelle 4.2.8.2).

Tabelle 4.8.2.3 - Statistischer Vergleich der EKG-Parameter mit Referenzwerten

	Frauen				Männer			
	RW	N	p	T	RW	N	p	T
HF in Ruhe (in Schläge/Minute) nach 3 Monaten	68	39	<0,001	3,9	66	53	<0,001	4,0
PQ-Intervall (in ms) nach 3 Monaten	151	40	0,027	-2,0	157	52	0,462	0,1

QT-Zeit (in ms) nach 3 Monaten	387	39	0,412	-0,225	380	52	0,021	2,1
QTc(B)-Zeit (in ms) nach 3 Monaten	414	39	0,036	1,8	401	51	<0,001	6,5
HF in Ruhe (in Schläge/Minute) nach 6 Monaten	68	27	0,007	2,7	66	44	0,041	1,8
PQ-Intervall (in ms) nach 6 Monaten	151	28	0,126	-1,2	157	46	0,177	0,9
QT-Zeit (in ms) nach 6 Monaten	387	28	0,427	-0,186	380	47	0,001	3,2
QTc(B)-Zeit (in ms) nach 6 Monaten	414	28	0,002	3,2	401	47	<0,001	5,6

Statistischer Vergleich von HF, PQ-Intervall, QT-Zeit und nach Bazett korrigierter QT-Zeit (QTc(B)-Zeit) mit Referenzwerten nach drei und sechs Monaten unterteilt nach Geschlecht. Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, p = Wahrscheinlichkeit, T = Freiheitsgrade, RW = Referenzwert

Die PQ-Zeit war in Gruppe zwei nach drei Monaten (p 0,009; Tabelle 4.2.8.2) und in Gruppe eins nach sechs Monaten (p 0,02; Tabelle 4.2.8.2) sowie bei weiblichen Studienteilnehmenden nach drei Monaten (p 0,027; Tabelle 4.2.8.3) statistisch signifikant höher als der Referenzwert.

4.3. Analyse der transthorakalen Echokardiographie

4.3.1 TEST AUF NORMALVERTEILUNG

Von den primären Endpunkten zeigten alle Parameter mit Ausnahme von E' und E/E' nach drei Monaten sowie E' nach sechs Monaten eine Normalverteilung nach dem Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$). Auch der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte kongruent hierzu den Hinweis für eine Normalverteilung an. Die LV-EF war nach drei und sechs Monaten linkssteil verschoben. Alle andere Werte waren rechtssteil verschoben. Nach Kurtosis waren alle Werte, außer der LV-EF, E' und der auf die KOF normierte LVEDD (LVEDD/KOF), nach sechs Monaten gestreckt. Die drei genannten Parameter erschienen in der Normalverteilung gestaucht.

Tabelle 4.3.1 - Test auf Normalverteilung der TTE-Parameter

	Kolmogorov-Smirnov Test	Shapiro-Wilk Test	Schiefe	Kurtosis
EF planimetrisch 3 Monate	0,200	0,995	-0,036	0,236

E' 3 Monate	0,028	0,030	0,797	0,966
E/E' 3 Monate	0,200	0,019	0,905	0,938
LVEDD 3 Monate	0,200	0,189	0,554	2,064
LVEDD/m ² KOF 3 Monate	0,200	0,691	0,452	0,900
EF planimetrisch 6 Monate	0,094	0,232	-0,145	-0,552
E' 6 Monate	0,001	0,003	0,672	-0,542
E/E' 6 Monate	0,053	0,055	0,775	0,306
LVEDD 6 Monate	0,200	0,057	0,769	0,431
LVEDD/m ² KOF 6 Monate	0,200	0,772	0,112	-0,607

Deskriptive Statistik - Test auf Normalverteilung. Anmerkungen: EF = Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, KOF = Körperoberfläche

4.3.2 STATISTISCHE ANALYSE DER SUBGRUPPEN

Bezüglich der primären Endpunkte zeigte sich beim Vergleich zwischen Gruppe eins und zwei kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der LV-EF nach drei und sechs Monaten. Die LV-EF betrug nach drei Monaten gemittelt 56,5% in Gruppe eins und 57,3% in Gruppe zwei. Nach sechs Monaten fand sich eine EF von 54,7% in Gruppe eins und 55,4% in Gruppe zwei ($p_{nach\ drei\ Monaten} 0,271$, $p_{nach\ sechs\ Monaten} 0,281$).

Der LVEDD wies nach drei und sechs Monaten zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Es fand sich nach drei Monaten in Gruppe eins ein LVEDD von 50,0 mm und in Gruppe zwei ein LVEDD von 50,8 mm ($p 0,287$). Der LVEDD nach sechs Monaten betrug in Gruppe eins 49,1 mm und 49,7 mm in Gruppe zwei ($p 0,335$). Zur weiteren Überprüfung wurde der LVEDD auf die KOF normiert. Hier fand sich nach drei Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied. Gruppe eins zeigte einen auf die KOF normierten LVEDD von 25,82 mm/m² und Gruppe zwei 26,66 mm/m². Nach sechs Monaten hingegen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des auf die KOF normierten LVEDD. In Gruppe eins wurde ein

Tabelle 4.3.2 - Deskriptive Statistik der TTE-Parameter nach drei und sechs

	Gesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD
<hr/>									

LV-EF nach drei Monaten (in %)	I	90	57	6,3	37	56,5	6,3	53	57,3	6,4
	W	38	58,2	5,7	11	57,4	4,7	27	58,5	6,1
	M	52	56,1	6,6	26	56,2	6,5	26	56,1	6,5
E' nach drei Monaten	I	74	10,6	3,2	28	10,6	4,4	46	10,5	2,3
	W	30	12,3	3,6	8	15,3	4,9	22	11,2	2,4
	M	44	9,4	2,3	20	8,8	2,5	24	9,8	2,1
E/E' nach drei Monaten	I	74	7,4	2	28	7,5	2,4	46	7,3	1,8
	W	30	7,3	1,9	8	6,7	2,0	22	7,2	1,8
	M	44	7,5	2,1	20	7,8	2,5	24	7,3	1,8
LVEDD nach drei Monaten (in mm)	I	86	50,5	6,3	33	50	6,5	53	50,8	6,2
	W	38	47,8	5,3	10	45,4	4,5	28	48,7	5,4
	M	48	52,5	6,2	23	52,0	6,2	25	53,1	6,3
LVEDD/KOF nach drei Monaten (in mm/m ²)	I	86	26,3	3,1	33	25,8	2,6	53	26,7	3,4
	W	38	27,0	3,1	10	25,8	2,6	28	27,5	3,1
	M	48	25,8	3,0	23	25,8	2,6	25	25,7	3,4
LV-EF nach sechs Monaten (in %)	I	71	55,1	5,2	28	54,7	6,5	43	55,4	4,2
	W	26	56,7	3,8	6	57,3	2,6	20	56,5	4,2
	M	45	54,2	5,7	22	54,0	7,1	23	54,5	4,1
E' nach sechs Monaten	I	58	10,1	3,1	21	9,9	3,1	37	10,2	3,1
	W	20	11,6	3,4	5	13,2	2,6	15	11,0	3,5
	M	38	9,3	2,6	16	8,8	2,4	22	9,6	2,8
E/E' nach sechs Monaten	I	58	7,2	2,1	21	7,1	1,6	37	7,3	2,3
	W	20	7,0	2,0	5	6,2	0,9	15	7,2	2,2
	M	38	7,3	2,1	16	7,3	1,7	22	7,3	2,5
LVEDD nach sechs Monaten (in mm)	I	73	49,5	5,5	28	49,1	5,6	45	49,7	5,5
	W	26	47,7	5,5	6	45,2	2,3	20	48,5	5,9
	M	47	50,5	5,3	22	50,2	5,7	25	50,7	5,0
LVEDD/KOF nach sechs Monaten (in mm/m ²)	I	73	25,5	2,9	28	24,7	2,6	45	26,0	3,0
	W	26	26,5	3,0	6	25,1	2,2	20	26,9	3,2
	M	47	24,9	2,7	22	24,6	2,7	25	25,2	2,6

Deskriptive Statistik von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF nach drei und sechs Monaten unterteilt nach Subgruppen und Geschlecht. Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, M = männlich, W = weiblich, I = insgesamt

gemittelten LVEDD/KOF von 24,7 mm/m² ermittelt. In Gruppe zwei betrug der LVEDD/KOF nach sechs Monaten 26,0 mm/m². Der auf die KOF normierte LVEDD war somit nach sechs Monaten statistisch signifikant niedriger in Gruppe

eins als in Gruppe zwei (p 0,034). Dies entspricht bei einem Cohen's d Wert von -0,446 einem geringen Effekt auf die Population.

Die einzelnen Parameter der diastolischen Funktion (E' und E/E') wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied nach drei und sechs Monaten auf im Vergleich der beiden Gruppen gegeneinander. E' betrug nach drei Monaten gemittelt 10,6 in Gruppe eins und 10,5 in Gruppe zwei (p 0,257). Nach sechs Monaten fand sich ein E' von 9,9 in Gruppe eins und 10,2 in Gruppe zwei (p 0,702). E/E' wies nach drei Monaten in Gruppe eins einen Wert von 7,45 auf. In Gruppe zwei fand sich nach drei Monaten ein Wert von 7,40. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p 0,730). Nach sechs Monaten war E/E' 7,05 in Gruppe eins und 7,26 in Gruppe zwei (p 0,361).

4.3.3 STATISTISCHER VERGLEICH DER TRANSTHORAKALEN

ECHOKARDIOGRAPHIE-PARAMETER HINSICHTLICH DES GESCHLECHTS

Vergleicht man die Studienpopulation im Hinblick auf das Geschlecht fanden sich bei den weiblichen Teilnehmenden einige relevante Unterschiede hinsichtlich der primären Endpunkte.

Die LV-EF wies nach drei und sechs Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p_{nach\ drei\ Monaten}$ 0,289 und $p_{nach\ sechs\ Monaten}$ 0,315).

Ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Geschlechts war der LVEDD nach drei Monaten bei weiblichen Teilnehmenden. In Gruppe eins fand sich ein gemittelter LVEDD nach drei Monaten von 45,4 mm, wohingegen der LVEDD in Gruppe zwei 48,7 mm betrug. Bei einem p 0,048 entspricht dies noch einer statistischen Relevanz. Der Cohen's d Wert von -0,630 zeigt einen mittleren Effekt an. Der auf die KOF normierte LVEDD hingegen hat einen statistisch signifikanten Unterschied knapp verfehlt (p 0,067). Nach sechs Monaten fand sich hinsichtlich des LVEDD und auch des auf die KOF normierten LVEDD kein relevanter Unterschied (p_{LVEDD} 0,098 und $p_{LVEDD/KOF}$ 0,097).

Der zur Einschätzung der diastolischen Funktion genutzte Parameter E' aus dem Gewebedoppler war statistisch signifikant unterschiedlich bei weiblichen Teilnehmenden in Gruppe eins verglichen mit Gruppe zwei nach drei Monaten (p 0,031). In Gruppe eins wurde ein gemittelter Wert bei E' von 15,3 nach drei Monaten erhoben. In Gruppe zwei betrug dieser 11,2. Nach sechs Monaten

hingegen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (p 0,119). E/E' zeigte nach drei und sechs Monaten keinen statistisch relevanten Unterschied bei Studienteilnehmerinnen ($p_{nach\ drei\ Monaten}$ 0,202 und $p_{nach\ sechs\ Monaten}$ 0,177).

Für das männliche Geschlecht fanden sich für die primären und sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede nach drei und sechs Monaten zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei. Lediglich E' nach drei Monaten hat eine statistische Signifikanz knapp verfehlt (p 0,056).

4.3.4. STATISTISCHE ANALYSE DER TRANSTHORAKALEN ECHOKARDIO- GRAPHIE-RESULTATE ZU BEIDEN VORSTELLUNGSZEITPUNKTEN

Insgesamt konnten 66 Studienteilnehmende aus beiden Subgruppen über beide Zeitpunkte nachverfolgt werden. Hierbei wurden die Parameter nach drei und sechs Monaten miteinander verglichen.

Die planimetrisch gemessene LV-EF und E' zeigten keinen signifikanten Unterschiede über die Zeit in der gesamten Kohorte (p_{LV-EF} 0,100 und $p_{E'}$ 0,306). Das Verhältnis von E/E' hingegen zeigte über die beiden Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied. Nach drei Monaten betrug E/E' gemittelt 7,7 und nach sechs Monaten 6,9 (p 0,004). Auch der LVEDD und auf die KOF normierte LVEDD wiesen einen relevanten Unterschied über die beiden Zeitpunkte auf. Nach drei Monaten fand sich ein LVEDD bzw. LVEDD/KOF von 51,2 mm respektive 26,5 mm/m² KOF. Der LVEDD bzw. LVEDD/KOF nach sechs Monaten betrug 49,5 mm respektive 25,6 mm/m² KOF ($p_{nach\ drei\ Monaten}$ 0,002 und $p_{nach\ sechs\ Monaten}$ 0,002). Die Cohen's d Werte für die statistisch Signifikanz zeigen bei einem Wert < 0,5 einen kleinen Effekt auf die Studienpopulation an.

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf hinsichtlich der Subgruppen fanden sich sowohl bei den Teilnehmern in Gruppe eins als auch in Gruppe zwei identische Effekte (siehe Tabelle 4.3). E/E', LVEDD und LVEDD/KOF zeigten einen statistisch signifikanten Effekt über die Zeit mit niedrigeren Werten nach sechs Monaten. Die planimetrisch gemessene LV-EF und E' in Gruppe eins und zwei wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf, wenn die gemittelten Werte der beiden Vorstellungszeitpunkte miteinander verglichen werden.

Tabelle 4.3.3 - Statistischer Vergleich der TTE-Parameter über die Zeit

	Gesamt			Gruppe 1			Gruppe 2		
	N	p	T	N	p	T	N	p	T
LV-EF nach drei und sechs Monaten	66	0,1	1,293	27	0,223	0,775	39	0,156	1,023
E' nach drei und sechs Monaten	48	0,306	-0,510	18	0,371	-0,334	30	0,353	-0,380
E/E' nach drei und sechs Monaten	48	0,004	2,780	18	0,025	2,120	30	0,033	1,912
LVEDD nach drei und sechs Monaten (in mm)	62	0,002	2,949	23	0,015	2,331	39	0,029	1,962
LVEDD/KOF nach drei und sechs Monaten (in mm/m ²)	62	0,002	2,959	23	0,011	2,444	39	0,028	1,964

Statistischer Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF über die Zeit (drei Monate gegen sechs Monate) unterteilt nach Subgruppen. Anmerkungen: N = Anzahl der Personen, p = statistische Signifikanz, T = T-Wert

Weiterhin wurden die Studienteilnehmer, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, über beide Zeitpunkte untersucht. Hier fand sich hinsichtlich der primären Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.5 STATISTISCHE ANALYSE DER TRANSTHORAKALEN ECHOKARDIOGRAPHIE-PARAMETER GEGEN REFERENZWERTE

Vergleicht man die gemittelte LV-EF der Studienteilnehmenden mit dem unteren Referenzwert mit einer Standardabweichung, der von der *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* und der *American Heart Association (AHA)*^[24] als Referenzwert definiert wurde, fanden sich bei den weiblichen und männlichen Teilnehmenden statistisch signifikante Unterschiede nach drei und sechs Monaten. Bei Frauen wird eine LV-EF von 64 % (± 5 %) als Normwert angegeben.^[24] Die gemittelte LV-EF nach drei und sechs Monaten betrug bei Frauen 58,2 % und 56,7 % und war somit statistisch signifikant niedriger (jeweils $p < 0,001$). Der Normwert für die LV-EF wird bei Männern mit 62% (± 5 %) angegeben. Hier fand sich nach drei und sechs Monaten eine LV-EF von 56,1 % und 54,2 % (jeweils $p < 0,001$).

Zieht man für die untere Grenze der LV-EF für Frauen 54 % heran (Mittelwert mit zwei Standardabweichungen)^[24] zeigen sich spiegelbildliche Ergebnisse. Nach

drei und sechs Monaten war die LV-EF bei weiblichen Studienteilnehmenden statistisch signifikant höher als 54 % (jeweils $p < 0,001$). Für Männer wird eine untere Grenze des Normwert für die LV-EF von 52 % angegeben.^[24] Hier fand sich nach drei Monaten ein statistisch signifikant höhere LV-EF mit einem gemittelten wert von 56,1 % ($p > 0,001$). Nach sechs Monaten war die LV-EF ebenfalls statistisch signifikant höher mit einer gemittelten LV-EF von 54,2 % ($p 0,006$).

Unterteilt man die Stichprobe nach der Subgruppe, fanden sich sowohl in Gruppe eins als auch in Gruppe zwei, verglichen mit den jeweils oben genannten unteren Normwerten (mit einer und mit zwei Standardabweichungen) kongruente Werte (siehe Tabelle 4.3.5 und Tabelle 4.3.6). Eine Ausnahme stellt die LV-EF in Gruppe eins bei männlichen Studienteilnehmenden nach sechs Monaten dar. Hier fand sich keine statistisch Signifikanz, wenn man 52 %^[24] als unteren Normwert der LV-EF annimmt und den Mittelwert der Stichprobe hiermit vergleicht ($p 0,135$).

Tabelle 4.3.4 - Statistischer Vergleich der TTE-Parameter mit Referenzwerten

Insgesamt	Frauen					Männer				
	RW	N	MW	SD	p	RW	N	MW	SD	p
LV-EF nach drei Monaten (in %)	54	38	58,2	5,7	< 0,001	52	52	56,1	6,6	< 0,001
	64				< 0,001	62				< 0,001
LV-EF nach sechs Monaten (in %)	54	26	56,7	3,8	< 0,001	52	45	54,2	5,7	< 0,001
	64				< 0,001	62				0,006
LVEDD nach drei Monaten (in mm)	45	38	47,8	5,4	0,001	60	48	52,5	6,2	0,003
LVEDD nach sechs Monaten (in mm)	45	26	47,7	5,5	0,009	50	47	50,5	5,3	0,276
LVEDD/m ² KOF nach drei Monaten (in mm/m ²)	27	37	27,0	3,1	0,473	26	48	25,8	3,0	0,306
LVEDD/m ² KOF nach sechs Monaten (in mm/m ²)	27	25	26,5	3,0	0,205	26	47	24,9	2,7	0,004

Statistischer Vergleich der gesamten Studienpopulation von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit Referenzwerten unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten) . Anmerkungen: RW = Referenzwert, N = Anzahl der Personen, p = statistische Signifikanz, T T = T-Wert

Der gemittelte Referenzwert des LVEDD wird für Frauen mit 45,0 mm und für

Männer mit 50,2 mm angegeben.^[24] Nach drei (LVEDD 47,8 mm) und sechs Monaten (LVEDD 47,7 mm) war dieser bei Frauen statistisch signifikant größer als der Referenzwert ($p_{\text{nach drei Monaten}} 0,001$ und $p_{\text{nach sechs Monaten}} 0,009$). Unterteilt man die weiblichen Studienteilnehmenden weiter hinsichtlich der Subgruppe, war der LVEDD nach drei und sechs Monaten in Gruppe eins nicht signifikant unterschiedlich ($p_{\text{nach drei Monaten}} 0,222$ und $p_{\text{nach sechs Monaten}} 0,434$). In Gruppe zwei hingegen fand sich sowohl nach drei ($p < 0,001$) und nach sechs Monaten ($p 0,008$) ein statistisch signifikant größerer LVEDD (48,7 mm nach drei Monaten und 48,5 mm nach sechs Monaten).

Bei männlichen Studienteilnehmenden der gesamten Stichprobe fanden sich nach drei Monaten ein gemittelter LVEDD von 52,5 mm und nach sechs Monaten ein LVEDD von 50,5 mm. Nach drei Monaten war der Unterschied statistisch signifikant ($p 0,003$) und der LVEDD größer als der Referenzwert. Nach sechs Monaten war dieser Unterschied nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich ($p 0,276$). Im Vergleich der männlichen Studienpopulation war der LVEDD nach drei und sechs Monaten in Gruppe eins jeweils nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p_{\text{nach drei Monaten}} 0,098$ und $p_{\text{nach sechs Monaten}} 0,365$). In Gruppe zwei war der LVEDD bei Männern nach drei Monaten statistisch gesehen signifikant größer (LVEDD 53,1 mm, $p 0,011$). Nach sechs Monaten fand sich in Gruppe zwei bei männlichen Teilnehmern kein relevanter Unterschied mehr (LVEDD 50,7 mm, $p 0,250$).

Normale Werte für den auf die KOF normierten LVEDD werden bei Frau mit 23-31 mm angegeben.^[24] Für Männer wird eine Spannweite von 22-30 mm als normal angesehen.^[24] Nimmt man bei beiden den Mittelwert aus der Spannweite betrug der gemittelte LVEDD/KOF bei Frauen 27 ± 4 mm und bei Männern 26 ± 4 mm. Bei Frauen fand sich nach drei (LVEDD/KOF 27,0 mm/m² KOF) und sechs Monaten (LVEDD/KOF 26,5 mm/m² KOF) kein statistisch signifikanter Unterschied ($p_{\text{nach drei Monaten}} 0,473$ und $p_{\text{nach sechs Monaten}} 0,205$). Bei Männern war der LVEDD/KOF nach drei Monaten mit 25,8 mm/m² statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p 0,306$). Nach sechs Monaten hingegen fand sich bei Männern mit 24,9 mm/m² ein statistisch signifikant niedriger LVEDD/KOF im Vergleich zum Referenzwert ($p 0,004$).

Bei der weiteren Unterteilung hinsichtlich der Subgruppe fand sich bei Frauen in Gruppe eins nach sechs Monaten ein statistisch signifikant niedriger LVEDD/KOF mit 26,5 mm (p 0,042). Gruppe eins wies nach drei Monaten (p 0,170) und Gruppe zwei nach drei und sechs Monaten hingegen bei Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p_{\text{nach drei Monaten in Gruppe eins}}$ 0,212 und $p_{\text{nach sechs Monaten und Gruppe zwei}}$ 0,461).

Bei Männern war der auf die KOF normierte LVEDD nach drei Monaten unabhängig von der Subgruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4.3.5, 4.3.6 und 4.3.7). Nach sechs Monaten hingegen fand sich ein statistisch signifikant niedrigerer auf die KOF normierter LVEDD bei allen männlichen Studienteilnehmenden unabhängig von der Subgruppe (LVEDD/KOF $24,9 \pm 2,7$ mm/m² KOF, p_{Gesamt} 0,004; Tabelle 4.3.4). Analog hierzu fand sich in Gruppe eins nach sechs Monaten ebenfalls ein statistisch signifikant niedriger LVEDD/KOF mit 24,3 mm/m² (p 0,010; Tabelle 4.3.5). In Gruppe zwei wurde die statistische Signifikanz nach sechs Monaten knapp verfehlt (p 0,072; Tabelle 4.3.6). Nach drei Monaten wiesen sowohl Gruppe eins als auch Gruppe zwei keinen wesentlichen Unterschied auf ($p_{\text{Gruppe eins}}$ 0,373 und $p_{\text{Gruppe zwei}}$ 0,348; Tabelle 4.3.5 und 4.3.6).

Tabelle 4.3.5 - Vergleich von TTE-Parameter mit Referenzwerten in Gruppe eins

Gruppe 1	Frauen					Männer				
	RW	N	MW	SD	p	R W	N	MW	SD	p
LV-EF nach drei Monaten (in %)	54	10	56,8	4,6	< 0,001	52	19	56,0	6,7	0,010
	64				0,042					62
LV-EF nach sechs Monaten (in %)	54	6	57,3	2,6	< 0,001	52	17	54,1	7,7	0,135
	64				0,013					62
LVEDD nach drei Monaten (in mm)	45	9	46,1	4,1	0,222	50	17	52,1	6,5	0,098
LVEDD nach sechs Monaten (in mm)	45	6	45,2	2,3	0,434	50	17	49,5	6,2	0,365
LVEDD/m ² KOF nach drei Monaten (in mm/m ²)	27	9	26,2	2,4	0,170	26	17	25,8	2,6	0,373

LVEDD/m ² KOF nach sechs Monaten (in mm/m ²)	27	6	25,1	2,2	0,042	26	17	24,3	2,6	0,010
---	----	---	------	-----	-------	----	----	------	-----	-------

Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit Referenzwerten in Gruppe eins unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten). Anmerkungen: RW = Referenzwert, N = Anzahl der Personen, p = statistische Signifikanz, T T = T-Wert

Tabelle 4.3.6 - Vergleich von TTE-Parametern mit Referenzwerten in Gruppe zwei

Gruppe 2	Frauen					Männer				
	V	N	MW	SD	p	V	N	MW	SD	p
LV-EF nach drei Monaten (in %)	5	28	58,5	6,1	< 0,001	54	26	56,1	6,5	0,002
	2				< 0,001	64				< 0,001
LV-EF nach sechs Monaten (in %)	5	20	56,5	4,2	< 0,001	54	23	54,5	4,1	0,004
	2				0,008	64				< 0,001
LVEDD nach drei Monaten (in mm)	45	28	48,7	5,4	< 0,001	50	25	51,1	6,3	0,011
LVEDD nach sechs Monaten (in mm)	45	20	48,5	5,9	0,008	50	25	50,7	5,0	0,250
LVEDD/m ² KOF nach drei Monaten (in mm/m ²)	27	28	27,5	3,1	0,212	26	25	25,7	3,5	0,348
LVEDD/m ² KOF nach sechs Monaten (in mm/m ²)	27	20	26,9	3,2	0,461	26	25	25,2	2,6	0,072

Tabelle 4.3.6 - Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit Referenzwerten in Gruppe zwei unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten). Anmerkungen: V = Vergleichswert, N = Anzahl der Personen, p = statistische Signifikanz, T T = T-Wert

Die Referenzwerte für E und E' sind altersabhängig. Auf Grund des relativ kleinen Studienkollektivs wären die Altersgruppen hierdurch nicht gleich verteilt, was eine statistische Betrachtung erschwert. Aus diesem Grund wurden E' und E/E' nicht mit Referenzwerte verglichen.

4.3.6 ECHOKARDIOGRAPHISCHE ANALYSE HINSICHTLICH PERI- BZW.

MYOKARDITIS

Ein weiterer Endpunkt dieser Studie war der echokardiographische Hinweis für eine Peri- bzw. Myokarditis. Zentrales Kriterium der echokardiographischen Untersuchung war eine diffuse Einschränkung der LV-EF und ein Perikarderguss. Bei keinem Studienteilnehmenden konnte der Befund eines Perikardergusses oder neu aufgetretenen Kinetikstörungen erhoben werden. Zwei Studienteilnehmende wiesen eine diffus eingeschränkte LV-EF auf, die jedoch

vor Studieneinschluss bereits dokumentiert werden konnte und deren Ätiologie bekannt ist.

5. Diskussion

Die hier vorgelegte prospektive Studie untersuchte kardiale Langzeitschäden nach einer durchgemachten SARS-CoV2 Infektion an unselektionierten ambulanten Patienten beider Geschlechter, die sich in der kardiologischen Sprechstunde von Prof. Dr. med. Franzen vorstellten. Die inkludierten Patienten wurden jeweils drei und sechs Monate später mittels EKG und einer transthorakalen Echokardiographie in Ruhe untersucht, um bleibende Veränderungen am Herzen nach einer durchgemachten SARS-CoV2 Infektion feststellen zu können.

Bei 66 Probanden aus der gesamten Studie konnten alle primären und sekundären Endpunkte nach drei und sechs Monaten miteinander verglichen werden. Die übrigen Probanden sind nicht zur Verlaufskontrolle nach sechs Monaten erschienen, sodass ein Vergleich über die Zeit nicht möglich war (*lost to follow up*).

5.1 Demographische Analyse

5.1.1 GESCHLECHT

Aufgrund des unselektionierten Studienkollektivs sind die Studienteilnehmenden bezüglich der einzelnen Merkmale nicht gleich verteilt. In unserer Studie waren mehr männliche Teilnehmende (57,7%, Tabelle 4.1.2) als weibliche Teilnehmende vertreten. Das könnte unter anderem daran liegen, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor^[29] für einen schwereren Verlauf darstellt und männliche Infizierte häufiger einen Arzt aufsuchten. Die Gründe hierfür wurden nicht untersucht. Möglicherweise waren die Beschwerden der männlichen Patienten gravierender oder ihnen war durch den transparenten Wissensaustausch während der Pandemie der Risikofaktor ihres Geschlechts bewusst. Die ungleichmäßige Verteilung des Geschlechts der

Studienteilnehmenden zeigt sich in der deskriptiven Statistik beim Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test $< 0,001$, Tabelle 4.1.1). Eine statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe eins und zwei und auch zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmenden konnte mit dem Mann-Witney-U-Test nicht angezeigt werden.

5.1.2 ALTER

Auch das Alter zeigte keine statistische Normalverteilung, was sich im Test auf Normalverteilung widerspiegelt (Kolmogorov-Smirnov-Test $< 0,001$, Tabelle 4.1.1). Männliche Studienteilnehmende waren durchweg älter als weibliche Studienteilnehmende. Auch bei der Betrachtung der beiden Subgruppen zeigte sich ein älteres männliches Teilnehmendenkollektiv als bei weiblichen Teilnehmenden (Tabelle 4.1.3). Eine statistische Relevanz konnte hier nicht angezeigt werden. Da auch das Alter als Risikofaktor^[29] für einen schwereren COVID-19 Verlauf eingestuft wird, ist nicht zweifelsfrei festzustellen, ob dies Zufall war oder am transparenten Wissensaustausch während der Pandemie lag, wonach das Alter einen Risikofaktor darstellt. Betrachtet man das Alter in Bezug auf das Geschlecht und die Subgruppe zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmenden in Gruppe eins ein jüngeres Kollektiv im Vergleich zu Gruppe zwei. Entgegengesetzt hierzu waren die männlichen Teilnehmenden in Gruppe eins älter als in Gruppe zwei. Unabhängig vom Geschlecht konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug auf das Alter zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei festgestellt werden ($p 0,315$). Zieht man das Geschlecht in der Betrachtung mit hinzu, zeigt sich auch hier keine statistische Signifikanz.

5.1.3 KÖRPERGEWICHT UND BMI

Das Gewicht und somit auch der BMI sind weitere bekannte Risikofaktoren^[29] für einen schwereren COVID-19 Verlauf. Zu Studienbeginn wurden Gewicht und Größe gemessen und hieraus der BMI berechnet.

Das Gewicht zeigte im Test auf Normalverteilung eine gleichmäßige Verteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test 0,2, Tabelle 4.1.1). Entgegengesetzt hierzu zeigte der BMI keinen Hinweis für eine statistische Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test 0,019, Tabelle 4.1.1), trotz einer normal verteilten Körpergröße (Kolmogorov-

Smirnov-Test 0,2, Tabelle 4.1.1) und Gewicht. Die fehlende Normalverteilung des BMI liegt an der dafür genutzten Formel.

$$BMI(kg/m^2) = \text{Gewicht}(kg) / \text{Groesse}^2(m)$$

Im Vergleich der beiden Subgruppen und auch im Bezug auf das Geschlecht zeigte sich ein numerisch erhöhtes Körpergewicht und BMI in Gruppe zwei, jedoch ohne Hinweise für eine statistische Relevanz. Eine statistische Relevanz würde am ehesten mit einer größeren Stichprobe erreicht werden, da sich hier bereits der Trend abzeichnete, dass Körpergewicht und Größe mit einem symptomatischeren COVID-19-Verlauf korrelieren.

5.1.4 SYMPTOME DER COVID-19-ERKRANKUNG

Bezüglich der Symptome während der COVID-19-Erkrankung wurde keine statistische Analyse durchgeführt, um einen Unterschied zwischen den Subgruppen herauszuarbeiten.

Ein schwerer COVID-19-Verlauf geht meistens mit einer Zunahme an Symptomen einher. Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes einer SARS-CoV2-Infektion wurde in dem Fragebogen (Anhang - Sonderanlage 2) die Symptomatik während der COVID-19-Erkrankung bei Studieneinschluss erfragt. Es zeigte sich, wie erwartet, ein deutlicher Trend von Gruppe eins zu Gruppe zwei hinsichtlich des Auftretens von Fieber. Dies war numerisch häufig in Gruppe zwei vertreten, ebenso wie Husten und eine Dyspnoe. Da Bettlägerigkeit und Bewusstseinsbeeinträchtigung Studienteilnehmende in Gruppe zwei einordneten, kann dies nicht im Vergleich der beiden Subgruppen verwertet werden.

Auffällig waren ebenso kardiale und bleibende Beschwerden nach der COVID-19-Infektion. Zu den kardialen Beschwerden wurden Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Palpitationen gezählt. Bleibende Beschwerden waren definiert als jegliche Symptome, die nach überstandener COVID-19-Infektion bis zu 12 Wochen persistierten (Long-COVID). Bei beiden zeigte sich eine deutliche Zunahme in Gruppe zwei verglichen mit Gruppe eins. Auf Grund von zu vielen fehlenden Fragebogen nach sechs Monaten wurde die Beschwerden nach sechs Monaten nicht ausreichend erfasst und somit nicht ausgewertet.

5.1.5 WEITERE RISIKOFAKTOREN FÜR EINEN SCHWEREN COVID-19-VERLAUF

Neben dem Alter, Geschlecht und Gewicht sind auch einige Vorerkrankungen bereits zu Studienbeginn als bekannte Risikofaktoren^[29] für einen schwereren COVID-19-Verlauf bekannt gewesen.

Hierzu zählen unter anderem eine chronische Niereninsuffizienz, Z.n. Nikotinabusus und ein Diabetes mellitus sowie viele mehr.^[29] Auf Grund der geringen Prävalenz dieser Risikofaktoren in der hier durchgeführten Studie wurde keine statistische Analyse durchgeführt. Es zeigte sich jedoch eine numerische Häufung dieser Grunderkrankungen in Gruppe zwei verglichen mit Gruppe eins (Tabelle 4.1.2). Das chronische Koronarsyndrom als weiterer Risikofaktor^[29] für einen schweren COVID-19-Verlauf fand sich bei einem Studienteilnehmenden in Gruppe zwei und bei keinem der Studienteilnehmenden aus Gruppe eins.

5.1.5 SYSTOLISCHER UND DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

Bei allen Patienten, die in der Praxis von Prof. Dr. med. D. Franzen untersucht werden, wird der Blutdruck im Liegen in Ruhe beidseits gemessen. Viele Patienten berichten nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion über eine Kreislaufdysregulation mit Palpitationen und Schwindel. Hierzu zählen neben der orthostatischen Dysfunktion das posturale Tachykardiesyndrom^[52] als Ursache. Letzteres hat in den Langzeitfolgen von COVID-19 eine weitaus höhere Prävalenz und ist klinisch relevanter.^[52] Charakteristisch ist der Ruhepuls deutlich erhöhter.^[52] Hier wird in Punkt 5.2.3.3 näher eingegangen. Hinweise für eine orthostatische Dysregulation ergeben sich klinisch aus Schwindel nach dem Aufstehen mit einer arteriellen Hypotonie. Keiner der hier untersuchten Studienteilnehmenden hatte über Schwindel nach dem Aufstehen und einem niedrigen Blutdruck geklagt. Dementsprechend wurde hier auch keine weitere Diagnostik eingeleitet. Zur Charakterisierung der Studienteilnehmenden wurde der systolische und diastolische Blutdruck als nicht-invasiver und überall einfach zu messender Parameter dennoch statistisch untersucht.

Der systolische Blutdruck lag statistisch signifikant niedriger nach sechs Monaten im Vergleich zum systolischen Blutdruck nach drei Monaten ($p 0,009$) in der gesamten Studienpopulation. Nach drei und sechs Monate lag der gemittelte systolische Blutdruck jedoch innerhalb des Normwerts ($< 140 \text{ mmHg}$)^[32] in den

Praxismessungen. Weiterhin wies der systolische Blutdruck keinen statistischen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts in den jeweiligen Subgruppen nach drei und sechs Monaten auf, trotz einer bekannten Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten im Rahmen der akuten Erkrankungsphase.^[30,45]

Bei der Betrachtung des diastolischen Blutdrucks zeigte sich ebenfalls ein statistisch relevant niedriger diastolischer Blutdruck nach sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation, kongruent zum systolischen Blutdruck nach sechs Monaten in der gesamten Studienpopulation. Nach drei und sechs Monate lag der gemittelte diastolische Blutdruck innerhalb des Normwerts (< 90 mmHg)^[32] in den Praxismessungen. Hinsichtlich des Geschlechts konnte beim diastolischen Blutdruck in Gruppe zwei nach drei Monaten ein relevanter statistischer Unterschied dargestellt werden. Der diastolische Blutdruck lag bei Frauen niedriger als bei Männern ($p = 0,044$). Nach sechs Monaten zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr bezüglich des diastolischen Blutdruck zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmenden in Gruppe zwei ($p = 0,384$). In Gruppe eins konnte hingegen kein statistisch relevanter Unterschied nach drei und sechs Monaten angezeigt werden in Bezug auf das Geschlecht.

5.2. EKG

Das 12-Kanal-EKG in Ruhe ist ideal geeignet, um den Herzrhythmus und mögliche De- und Repolarisationsstörungen nicht invasiv, kostengünstig und unkompliziert zu beurteilen. Ein weiterer relevanter Vorteil ist die breite Verfügbarkeit und einheitliche Anfertigung auf der gesamten Welt, sodass diese Untersuchungsmodalität nach einer COVID-19-Erkrankung jedem Patienten zugeführt werden könnte.

5.2.1 HERZRHYTHMUS

Bei allen Studienteilnehmenden mit Ausnahme eines Teilnehmenden aus Gruppe zwei mit intensivmedizinischer Versorgung während der COVID-19-Erkrankung lag ein Sinusrhythmus zu beiden Vorstellungsterminen vor. Es wurden insgesamt

drei relevante Rhythmusereignisse festgestellt, die mit der COVID-19-Infektion in Zusammenhang stehen könnten.

Zusätzlich fiel bei einigen Studienteilnehmenden ein tachykarder bzw. bradykarder Sinusrhythmus auf. Bei Studieneinschluss zeigte sich bei insgesamt fünf Studienteilnehmenden ein tachykarder und bei drei Studienteilnehmenden ein bradykarder Sinusrhythmus (siehe 4.2.2). Im Rahmen der zweiten Vorstellung konnte lediglich bei einem Studienteilnehmenden ein tachykarder Sinusrhythmus festgestellt werden. Weiterhin berichteten die meisten Studienteilnehmenden die in Ruhe eine Sinustachykardie aufwiesen, über Palpitationen seit der COVID-19-Erkrankung. Erfreulicherweise reduzierte sich die Anzahl bei der zweiten Vorstellung deutlich derer, die bei Studieneinschluss noch einen tachykarden Sinusrhythmus aufwiesen.

Einer der Studienteilnehmenden aus Gruppe zwei entwickelte bei bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern eine höhergradigen sinuatrialen Block im Sinne eines SSS und erhielt in der Folge auf Grund der begleitenden Symptomatik einen Zweikammer-DDD-Schrittmacher. Eines der Exklusionskriterien war ein implantierter Schrittmacher. Da der Schrittmacher erst nach Studienabschluss implantiert wurde, musste der Teilnehmende nicht exkludiert werden. Ob die SARS-CoV2-Infektion ursächlich für das SSS war oder ob dies im Sinne einer binodalen Degeneration (Entwicklung eines AV Block Grad I, siehe 5.2.3) aufgetreten war, lässt sich nicht zweifelsfrei klären. Selbiger Studienteilnehmender entwickelte zwischen der ersten und zweiten Vorstellung ein Rezidiv des zuvor angesprochenen paroxysmalem Vorhofflimmern, sodass der SA-Block einer prä-automatischen Pause zugeordnet werden kann. Es wurde in zahlreichen Studien belegt, dass nach einer Sinustachykardie das Vorhofflimmern die häufigste mit einer akuten SARS-CoV2-Infektion assoziierten Herzrhythmusstörung ist.^[40,48,49] Da das Vorhofflimmern bei diesem Studienteilnehmenden einige Monate nach der durchgemachten Infektion auftrat, lässt sich nicht zweifelsfrei klären, ob die COVID-19-Erkrankung ursächlich für das Rezidiv ist.

Bei einem weiterem Studienteilnehmenden aus Gruppe zwei konnte eine AV-Blockierung Grad II, Typ Mobitz, zufällig festgestellt werden bei Ausfall eines einzigen QRS-Komplex im 12-Kanal Ruhe-EKG. Dieser Studienteilnehmende

war vollständig asymptomatisch und weitere Untersuchungen zeigten keinen Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung. Die AV-Blockierung konnte nicht erneut beobachtet werden, sodass er konservativ behandelt und kein Schrittmacher implantiert wurde. Im Gegensatz zu supraventrikulären Tachykardien (SVT) sind bradykarde Herzrhythmusstörungen eher seltener im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung.^[40] Diese sind im Rahmen einer SARS-CoV2-Infektion jedoch bereits beschrieben, sodass der AVB Grad II auch Infekt-assoziiert sein kann.^[42,50] Ergänzend hierbei muss gesagt werden, dass AV-Blockierungen a.e. bei kritisch kranken intensivpflichtigen COVID-19-Erkrankten auftreten und in diesem Rahmen auch dynamisch sein können.^[50]

Ein weiterer Studienteilnehmer zeigte bei Studieneinschluss einen ventrikulären Bigeminus bei ebenfalls bekanntem chronischem Koronarsyndrom. Die ventrikuläre Extrasystolie war zuvor nicht bekannt und der Studienteilnehmer war während des Bigeminus asymptomatisch. Bei der Zweitvorstellung zeigte sich im Ruhe-EKG ein normofrequenter Sinusrhythmus. Aufgrund der fehlenden Beschwerden und der durchgemachten COVID-19-Erkrankung mit intensivmedizinischer Betreuung (Gruppe zwei) wurde hier keine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Das chronische Koronarsyndrom wurde wenige Monate vor der COVID-19-Infektion noch invasiv untersucht und es zeigte sich keine verbliebene Interventionsnotwendigkeit.

Weiterhin konnte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungstermine bei keinem Studienteilnehmenden eine maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörung oder supraventrikuläre Tachykardien im Ruhe-EKG festgestellt werden. Eine Langzeit-EKG-Untersuchung wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

5.2.2 BLOCKBILD

Nahezu 70 % wiesen bei Studieneinschluss kein Blockbild im Ruhe-EKG auf. Das mit fast 21% häufigste Blockbild war der iRSB und kann im Rahmen einer pulmonalen Erkrankung auftreten. Auffällig war eine deutliche Häufung in Gruppe zwei mit den schwerer Erkrankten. Dies stützt die Hypothese, dass ein schwererer COVID-19-Verlauf auch mit einer COVID-19-Pneumonie einhergehen kann, was zu einer Rechtsherzbelastung führen und den iRSB ausbilden kann. Für die europäische Bevölkerung ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen

wird eine Prävalenz des iRSB mit 4,5 % angegeben.^[27] Andere Studien geben die Inzidenz mit bis zu 9 % an.^[28] Der deutlich erhöhte Anteil des iRSB deutet eine gewissen Rechtsherzbelastung an. Hierbei handelt es sich jedoch am ehesten um eine subtile und reversible Rechtsherzbelastung, da echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung durchgehend nicht erbracht werden konnten. Weiterhin ist zu vermerken, dass die Prävalenz des iRSB über die Zeit in dieser Studie abnahm. Dies ist unter anderem dadurch erklärt, dass nicht alle Studienteilnehmenden zum Verlaufstermin erschienen sind, jedoch auch dadurch, dass der iRSB im Ruhe-EKG bei einigen Studienteilnehmenden im Laufe der Zeit nicht mehr auftrat und kein Blockbild mehr vorlag. Dies könnte für eine Normalisierung des pulmonalen Blutkreislaufs und der Hämodynamik sprechen, bleibt aber spekulativ. Bussink et al. konnten anzeigen, dass ein iRSB ohne zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung nicht mit einer höheren *all-cause* und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert ist. Nielsen et al. haben in einer kleineren Studie jedoch darlegen können, dass ein iRSB mit der Manifestation eines paroxysmalen Vorhofflimmerns (*lone atrial fibrillation*) verbunden ist.^[29] Ob der durch COVID-19-Erkrankung ausgelöste iRSB ebenfalls mit dieser Herzrhythmusstörung in Verbindung gebracht werden kann, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien. Der iRSB scheint ein häufiges Blockbild im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung zu sein. Für die Nachsorge der COVID-19-Patienten bedeutet dies, dass weitere Kontrollen sinnvoll erscheinen. Persistiert ein neu aufgetretener iRSB, ist eine kardiovaskuläre Schädigung durch eine SARS-CoV2-Infektion nicht auszuschließen. Eine Normalisierung des iRSB über die Zeit scheint hingegen eine prognostisch günstige Entwicklung zu sein. Limitierend bei dieser Betrachtung sind fehlende Vorbefunde der Studienteilnehmenden Aufgrund einer angenommenen Prävalenz des iRSB von 4,5-9 % muss angenommen werden, dass nicht alle iRSB durch die COVID-19-Erkrankung ausgelöst wurden und schon vorher bestanden. Retrospektiv wurde bei allen Studienteilnehmenden dieser Studie kontrolliert, ob der iRSB vorbekannt war. Hier konnte lediglich bei zwei (von 19) Studienteilnehmenden ein iRSB in vorherigen EKGs festgestellt werden, da nicht von allen Studienteilnehmenden ein Vor-EKG vorlag.

Weitaus seltener traten ein kompletter RSB auf. Die Prävalenz des RSB war in beiden Studiengruppen über die Zeit gleich ohne ein Zu- oder Abnahme. Bei einem der beiden Studienteilnehmenden war der RSB mit einem LAHB bei einem bekanntem chronischem Koronarsyndrom vorbekannt. Der andere Studienteilnehmende war ein junger 33-jähriger Mann ohne bekannte Herzerkrankung und ohne Hinweise für eine strukturelle Herzerkrankung in der TTE.

Ein AV-Block Grad I war bei Studienbeginn nur in Gruppe eins bei zwei Studienteilnehmenden vertreten. Über die Zeit normalisierte sich die AV-Überleitung bei einem der Studienteilnehmenden. Somit kann hier angenommen werden, dass die AV-Überleitung durch die SARS-CoV2-Infektion verlängert wurde. In Gruppe zwei trat ein AV Block Grad I erstmalig während der zweiten Vorstellung neu auf, was im Folgenden näher betrachtet wird. Das Auftreten eines teils dynamischen AVB Grad I ist mitunter bekannt und vielfach beschrieben.^[40,50]

Wie bereits in 5.2.2 beschrieben, traten zwei relevante Blockierungen auf. Ein Studienteilnehmender entwickelte, am ehesten im Rahmen eines SSS, einen SA-Block, sodass in der Folge ein Schrittmacher implantiert wurde. Der selbe Studienteilnehmende wies während der zweiten Vorstellung einen erstgradigen AVB auf. Die Ursache dieser binodalen Erkrankung hierfür ist erneut die durchgemachte COVID-19-Erkrankung oder ein degenerativer Prozess. Ein weiterer Studienteilnehmender wies im Ruhe-EKG einen zweitgradigen AV-Block auf. Bei fehlenden Beschwerden und fehlender Reproduzierbarkeit wurde kein Schrittmacher implantiert.

Weitere Blockbilder wie ein linksanteriorer Hemiblock oder eine bifaszikuläre Blockierung traten selten auf (Tabelle 4.2.3). Ein Linksschenkelblock oder höhergradige AV-Blockierungen (AVB Grad III) waren bei keinem der Studienteilnehmenden vorhanden.

5.2.3 PRIMÄRE ENDPUNKTE

Vergleicht man Gruppe eins mit Gruppe zwei zu den Untersuchungszeitpunkten nach drei und sechs Monaten, fanden sich hinsichtlich den vorab genannten primären Endpunkte, bestehend aus Repolarisationsstörungen im 12-Kanal-

EKG, keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Ausnahme der Herzfrequenz in Ruhe. Auffallend ist hier die zunehmende Abnahme der Herzfrequenz mit zunehmendem Abstand zur akuten SARS-CoV2-Erkrankung.

5.2.3.1 QTC-ZEIT

Die nach Bazett korrigierte QT-Zeit und auch die nicht korrigierte QT-Zeit sowie die in Prozent angegebene QT-Zeit zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Subgruppenvergleich und unterteilt nach Geschlecht. Dies bedeutet, dass eine anhaltende und statistisch relevante Verlängerung der Repolarisation im Sinne einer verlängerten QTc-Zeit durch eine SARS-CoV2-Infektion in der gesamten Studienpopulation und den einzelnen Subgruppen nicht angezeigt werden kann.

Nach drei Monaten konnte in dieser Studie bei lediglich vier Studienteilnehmenden eine relevante QTc-Zeitverlängerungen (> 460 ms bei Männern und > 450 ms bei Frauen) beobachtet werden. Bei einem Studienteilnehmenden handelte es sich um eine in Gruppe eins eingeordnete Frau mit einer QTc-Zeit von 472 ms. Die QTc-Zeitverlängerung persistierte und lag bei der zweiten Vorstellung bei 473 ms. Die QTc-Zeit der zweiten weiblichen Studienteilnehmenden lag bei der ersten Vorstellung bei 494 ms und reduzierte sich zum Zeitpunkt der zweiten Vorstellung auf 462 ms. Die dritte weibliche Studienteilnehmende wurde stationär behandelt ohne intensivmedizinische Betreuung und wies eine QTc-Zeit von 519 ms auf, die auch bei der zweiten Vorstellung persistierte. Ein Long-QT-Syndrom war nicht bekannt und QTc-verlängernde Medikamente waren nicht ersichtlich. Der letzte Studienteilnehmende hatte initial eine QTc-Zeitverlängerung von 502 ms und wurde intensivmedizinisch behandelt. Hier zeigte sich eine Reduktion der QTc-Zeit auf 476 ms während der zweiten Vorstellung.

Bei keinem der Studienteilnehmenden fand sich eine ventrikuläre Arrhythmie im Ruhe-EKG. Einschränkend muss jedoch hervorgehoben werden, daß die Aussagekraft des Ruhe-EKGs hinsichtlich der Inzidenz von Herzrhythmusstörungen von untergeordneter Bedeutung ist. Auch von den stationär behandelten Studienteilnehmenden war dies nicht bekannt. Bei stationär behandelten Patienten besteht immerhin das Risiko einer

Medikamenten-induzierten QTc-Zeitverlängerung als Auslöser für ventrikuläre Arrhythmien.

Letztendlich lässt sich bezüglich der QTc-Zeit zusammenfassen, dass diese in der akuten Phase der Erkrankung bei kritisch Erkrankten verlängert sein kann und dadurch maligne ventrikuläre Arrhythmien entstehen können.^[33,34] Die Mehrheit der Patienten, die eine schwerwiegende SARS-CoV2-Infektion überleben, scheinen jedoch keine anhaltende QTc-Zeitverlängerung vorzuweisen. Studienteilnehmende mit einer milde verlaufenden Infektion zeigten in dieser Studie keine statistisch relevant verlängerte QTc-Zeit. Eine Schwäche dieser Studie ist, dass die Studienteilnehmenden keine elektrokardiographische Untersuchung während der Infektion erhalten haben, was u.a. an der gesetzlich verordneten Quarantäne liegt. Von den Studienteilnehmenden, die stationär behandelt wurden, lag ebenfalls kein EKG der akuten Phase der Infektion vor.

5.2.3.2 MORPHOLOGISCHE ERREGUNGSRÜCKBILDUNGSSTÖRUNGEN IM RUHE-EKG

Bei mehr als einem Viertel der Studienteilnehmenden wurden Erregungsrückbildungsstörungen im Sinne von prä-terminalen T-Negativierungen beobachtet. Zum Zeitpunkt der zweiten Vorstellung sahen wir einen Rückgang der T-Negativierungen. Dies liegt unter anderem an einer reduzierten Anzahl an Studienteilnehmenden während der zweiten Vorstellung (*lost to follow up*). Bei insgesamt drei Studienteilnehmenden zeigte sich nach sechs Monaten eine Normalisierung der T-Negativierung, die nach drei Monaten im Ruhe-EKG aufgefallen war. Einer dieser Studienteilnehmenden war in Gruppe eins (Rückgang der T-Negativierungen in II/III/aVF) eingeordnet und die anderen zwei Studienteilnehmenden in Gruppe zwei (Rückgang der T-Negativierungen in V2 respektive aVL). Lediglich ein Studienteilnehmender aus Gruppe zwei entwickelte über die Zeit eine neue T-Negativierung in aVL. Hier konnte echokardiographisch und ergometrisch kein Korrelat eruiert werden.

Weiterhin wurden die EKGs in Ruhe hinsichtlich auffälliger, aber nicht spezifischer ST-Streckenveränderungen begutachtet. Hier sahen wir subtile Auffälligkeiten im Ruhe-EKG bei ebenfalls einem Viertel der Studienteilnehmenden. Die numerische Reduktion der T-Negativierungen nach

sechs Monaten ist auch hier durch eine Reduktion der Studienteilnehmenden (*lost to follow up*) begründet. Insgesamt fand sich in der individuellen Auswertung keine Zu- oder Abnahme beziehungsweise Veränderung der unspezifischen ST-Streckenveränderungen über die Zeit, sodass diese als konstitutionell gewertet wurden. Klinisch und elektrokardiographisch (und auch echokardiographisch) ergab sich bei keinem dieser Teilnehmenden der Hinweis für eine Perikarditis oder (Peri-)Myokarditis als Differentialdiagnose bei diffusen und zahlreichen Endstreckenveränderungen. Ein Kardio-MRT wurde bei keinem Studienteilnehmenden durchgeführt.

5.2.3.3 HERZFREQUENZ IM RUHE-EKG

Viele COVID-19-Erkrankte klagen auch nach der überstandenen Infektion über Palpitationen, die durch ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, eine inadäquate Sinustachykardie, ein POTS oder andere Ursachen einer Sinustachykardie, wie eine Hypovolämie oder Fieber, entstehen.

In dieser Studie konnte eine statistische Relevanz beim Unterschied der Herzfrequenz in Ruhe in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Geschlecht über die zwei Vorstellungszeitpunkte festgestellt werden. Nach sechs Monaten lag die HF statistisch signifikant niedriger ($p_{\text{Gesamt}} 0,024$, $p_{\text{Frauen}} < 0,001$, $p_{\text{Männer}} < 0,001$). Zudem konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in Gruppe eins über die zwei Vorstellungszeitpunkte gemessen werden. Die HF in Ruhe lag nach sechs Monaten statistisch signifikant niedriger ($p 0,003$). Weitere Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen konnten nicht angezeigt werden. Über den zeitlichen Verlauf wurde zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmenden eine statistische Signifikanz bei der Herzfrequenz in Ruhe knapp verpasst haben ($p_{\text{Frauen}} 0,064$, $p_{\text{Männer}} 0,09$). Diese Resultate deuten daraufhin, dass unabhängig von der Schwere der SARS-CoV2-Infektion und des Geschlechts eine (Sinus-)Tachykardie entstehen kann. Die Palpitationen normalisieren sich im Lauf der Zeit. Dies zeigt sich auch in der reduzierten Anzahl der Studienteilnehmenden nach sechs Monaten mit einer Sinustachykardie, bei denen nach drei Monaten ein tachykarder Sinusrhythmus festgestellt wurde. Bei Studieneinschluss waren fünf Studienteilnehmende tachykard (6,7 %) und drei Studienteilnehmende bradykard (3,9 %). Bei der

Wiedervorstellung waren nur noch jeweils ein Studienteilnehmender tachykard und bradykard (1,3 %). Szekely und Lichter haben ebenfalls anzeigen können, dass im Rahmen einer akuten Infektion mit SARS-CoV2 die Herzfrequenz mit der Schwere der Erkrankung höher liegt als bei Patienten mit mildereren Verläufen.^[45]

5.2.4 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

5.2.4.1 LAGETYP

Die Mehrheit der untersuchten Studienteilnehmenden wies bei Studieneinschluss einen physiologischen Lagetyp im Ruhe-EKG auf (Tabelle 4.2.1). 5,4 % der Teilnehmenden hatten einen überdrehten Linkstyp im Rahmen eines bekannten linksanterioren Hemiblock. Bei Einschluss wies lediglich ein Studienteilnehmender einen Sagittaltyp (S1Q3-Typ) auf. Weitere pathologische Lagetypen (Rechtstyp, überdrehter Rechtstyp und S1S2S3-Typ) traten in dieser Studie nicht zum Vorschein, was wahrscheinlich an der zu kleinen Anzahl an Studienteilnehmenden lag. Nach sechs Monaten zeigte sich eine diskrete Zunahme des überdrehten Linkstyps in Gruppe eins (Tabelle 4.2.1). Wie in 4.2.1 beschrieben konnten insgesamt drei Veränderung des Lagetyps über die Zeit festgehalten werden.

Einer der Studienteilnehmenden wies bei der ersten Vorstellung einen Linkstyp auf. Im Ruhe-EKG, das bei der zweiten Vorstellung angefertigt wurde, fiel ein überdrehter Linkstyp mit nun auch weiteren Zeichen eines begleitenden linksanterioren Hemiblock auf. Bei zwei weiteren Studienteilnehmenden zeigte sich bei Studieneinschluss ein Indifferenztyp und bei der zweiten Vorstellung ein Steiltyp im Ruhe-EKG. Beide Studienteilnehmende hatten zusätzlich einen inkompletten Rechtsschenkelblock bei ansonsten unauffälligem Ruhe-EKG. In allen drei Fällen konnte klinisch, ergometrisch und echokardiographisch kein Korrelat eruiert werden.

Letztlich ist im Rahmen einer schweren SARS-CoV2-Infektion und einer COVID-19-Pneumonie eher eine Veränderung hin zu einem Rechtstyp oder überdrehten Rechtstyp mit einem ausgeprägte R in V1 und V2, sowie zum Beispiel T-Inversionen in II, III, aVF und V1-V4 zu erwarten.^[19,40] Dies kann zum Beispiel im Rahmen einer akuten Lungenarterienembolie (LAE) oder pulmonale Hypertonie durch eine schwere Pneumonie auftreten. Hier mag es eine Rolle

spielen, dass eine COVID-19-Erkrankung mit einer deutlich gesteigerten Thromboseneigung einhergeht.^[41] Das Risiko auf ein thrombo-embolisches Ereignis hält bis zu einem Jahr an.^[41] In dieser Studie trat dies erfreulicherweise bei keinem der Studienteilnehmenden auf. Aufgrund der anhaltend gesteigerten Thrombogenität ist die Veränderung des Lagetyps jedoch auch in der ambulanten Patientenversorgung wichtig. In der ambulanten Nachsorge von COVID-19-Erkrankten kommt es nicht selten zu Dyspnoebeschwerden, die zum Beispiel durch eine kleine LAE verursacht werden. Eine Veränderung des Lagetyps kann dem behandelnden Arzt dann einen differentialdiagnostischen Hinweis geben und eine weiterführende Diagnostik einleiten.

5.2.4.2 ERREGUNGS-AUSBREITUNG

Das PQ-Intervall spiegelt die atrioventrikuläre Erregungsausbreitung wieder. Bei Studieneinschluss war die PQ-Zeit statistisch signifikant höher in Gruppe eins als in Gruppe zwei ($p 0,016$), was sich bei der Wiedervorstellung erneut zeigte ($p 0,015$). Jedoch war die PQ-Zeit in Gruppe eins nach drei und sechs Monaten innerhalb der physiologischen Grenzen. Bei einer schweren COVID-19-Erkrankung wurde a.e. eine Verlängerung der atrioventrikulären Erregungsausbreitung und somit PQ-Intervallverlängerung erwartet, wobei es gegebenenfalls zu einem AVB jedweden Grades kommen kann.^[40,50] Es wäre somit mit einem spiegelbildlichem Ergebnis zu rechnen, wobei die PQ-Zeit in Gruppe zwei verlängert wäre im Vergleich zu Gruppe eins. Bei den weiblichen Teilnehmenden wies die PQ-Zeit als einziger EKG-Parameter nach drei Monaten einen statistisch signifikant Unterschied im Hinblick auf die Subgruppen auf ($p 0,037$). Nach sechs Monaten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. Eine Erklärung für dieses Resultat ist eine zu kleine Studienpopulation, an der eine PQ-Verlängerung durch eine schwere COVID-19-Erkrankung nicht in dem Maße ersichtlich wird. Eine weitere Erklärung liegt in der insgesamt niedrigen Inzidenz bradykarder Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung.^[40]

Ein Studienteilnehmender aus Gruppe zwei entwickelte einen AVB Grad I über die Zeit, was die Annahme stützt, dass eine SARS-CoV2-Infektion bei schwerer Erkrankten die atrioventrikuläre Erregungsausbreitung verlängert.^[40]

Die weitere ventrikuläre Erregungsausbreitung wird durch den QRS-Komplex dargestellt. Hier konnte über den zeitlichen Verlauf, zwischen den beiden Subgruppen und bezüglich des Geschlechts kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein statistisch relevanter Unterschied bei den intensivmedizinisch behandelten Studienteilnehmenden. Hier reduzierte sich der QRS-Komplex von 103,6 ms nach drei Monaten auf 98,9 ms nach sechs Monaten ($p 0,019$). Dies ist ein H.a. eine stärkere Krankheitslast und kardiale Manifestation bei kritisch Erkrankten. Leider liegen keine EKGs zum Vergleich vor aus der akuten Phase der Infektion.

5.3. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die TTE ist mit dem EKG die Basisdiagnostik eines jeden Kardiologen. Sie eignet sich ideal, um die systolische und diastolische Funktion des Herzens sowie die kardialen Dimension zu beurteilen. Auf Grund der möglichen kardialen Beteiligung im Rahmen einer SARS-CoV2-Infektion sollte bei klinischem Verdacht eine echokardiographische Untersuchung erfolgen.

5.3.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE

5.3.1.1 LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION (LV-EF)

Die LV-EF beschreibt die Pumpleistung des linken Ventrikels und kann mittels M-Mode oder planimetrisch erhoben werden. Neben dem Absolutwert spielt der Verlauf der EF eine besondere Bedeutung, so zum Beispiel bei der Frage einer kardialen Beteiligung einer SARS-CoV2-Infektion im Sinne einer Myokarditis, bei der die LV-EF typischerweise diffus eingeschränkt wäre. Eine normale LV-EF schließt eine Myokarditis jedoch nicht aus.^[39] Bei einer mild oder moderat verlaufenden Myokarditis kann die LV-EF normal sein.^[39] Jedoch kann sich auch bei einer mild oder moderat verlaufenden Myokarditis die LV-EF über die Zeit verändern und die Myokarditis von einer leicht oder moderat verlaufendem Form in eine schwere Form mit eingeschränkter LV-EF übergehen.^[39] Auf Grund dessen erscheinen Verlaufsuntersuchungen sinnvoll.

Boehmer et. al haben anzeigen können, dass eine SARS-CoV2-Infektion das Risiko einer Myokarditis um das 16-Fache erhöht im Vergleich zur gesunden

Bevölkerung.^[42] Das Risiko auf eine Myokarditis steigt von 0,009 % auf 0,146 % bei COVID-19-Patienten. Ein höheres Alter und das männliche Geschlecht deuteten sich hier als Risikofaktoren für eine Myokarditis an.^[42] Eine Schwäche dieser Studie von Ho und Mitarbeitern liegt in dem Umstand, dass von einer großen Datenbank mit mehr als 30 Millionen Patienten die Diagnose einer Myokarditis auf dem Boden der ICD-10 Klassifizierung und gleichzeitiger SARS-CoV2-Infektion analysiert wurde. Die einzelnen Fälle wurden nicht separat überprüft. Es zeigte sich aber klar eine Zunahme von Myokarditiden und gleichzeitiger SARS-CoV2-Infektion im Vergleich zu Gesunden und eine Zunahme im Vergleich zum selben Zeitraum vor der Pandemie.^[42] Die Assoziation einer zugenommenen Inzidenz an Myokarditiden seit dem Beginn der COVID-19-Pandemie kann somit nicht von der Hand gewiesen werden.

Die gemittelte LV-EF unterschied sich hinsichtlich der Subgruppen zu beiden Vorstellungszeitpunkten nicht statistisch signifikant und lag in beiden Subgruppen im Normbereich. Bei zwei Studienteilnehmenden lag eine bekannt leicht- bis mittelgradig eingeschränkte LV-EF vor. In der gesamten Studienpopulation und auch im Subgruppenvergleich zeigte sich keine statistisch relevante Zu- oder Abnahme der LV-EF. Vergleicht man weiterhin die LV-EF hinsichtlich des Geschlechts über die Zeit, fanden sich hier ebenfalls keine statistisch signifikanten zeitlichen Veränderungen.

Im zeitlichen Verlauf ergaben sich keine Hinweise für eine statistische Signifikanz. Ebenso in der Unterteilung nach Subgruppe und Geschlecht ergab sich hier ein Hinweis.

Im Vergleich mit den Referenzwerten zeigten sich in der gesamten Kohorte und auch nach Subgruppenunterteilung sowie zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden statistisch signifikante Unterschiede. Für diese Studie wurde für die LV-EF die untere Grenze mit zwei Standardabweichungen als Vergleich ausgewählt, da bei einer TTE im klinischen Alltag meist keine LV-EF ausgemessen wird. Hier wird für Männer eine LV-EF > 52 % und für Frauen eine LV-EF > 55 % als normal angesehen, was der unteren Grenze der LV-EF mit zwei Standardabweichungen entspricht.^[24] Werte zwischen 52 - 72 % sollten laut der Empfehlung der AHA und der ESC als normal angesehen werden.^[24] Hier liegen die Mittelwerte dieser Studie in allen Unterteilungen signifikant über dem unteren

Grenzwert mit zwei Standardabweichungen, sodass die stattgehabte SARS-CoV2-Infektion nicht mit einer Einschränkung der LV-EF assoziiert werden kann. Im Vergleich gegen den unteren Grenzwert mit nur einer Standardabweichung ist die LV-EF hingegen statistisch signifikant niedriger als der Referenzwert.

Die Funktion der Auto-EF erwies sich als zuverlässige und praktikable Untersuchungsmethode zur quantitativen planimetrischen Bestimmung der LV-EF in zwei Ebenen. Bei guter Einstellung der einzelnen Schnittbilder erkennt die Software die endokardialen Grenzen zuverlässig, sodass selten das von der Software vorgeschlagene *Tracing* verändert werden muss. Abazid et al. haben anzeigen können, dass kein statistisch relevanter Unterschied bei der visuellen Erfassung der LV-EF und der Auto-EF besteht.^[26]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass keine Reduktion der LV-EF nach einer durchgemachten und überlebten SARS-CoV2-Infektion im Rahmen dieser Studie auftrat und sich somit keine Hinweise auf eine abgelaufene Myokarditis vorlagen. Ebenso wenig konnte ein zeitlicher Effekt auf die LV-EF nach der SARS-CoV2-Infektion nicht angezeigt werden. Dieser Befund wird durch die Studien von Szekely und Lichter sowie Fayol and Antoine bestätigt, die ebenfalls keinen Unterschied bei der LV-EF hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade einer SARS-CoV2-Infektion finden konnten.^[45,46] Auf Grund der geringen Inzidenz einer SARS-CoV2 assoziierten Myokarditis^[47] wären allerdings größer angelegte Studien notwendig, um dies weiter zu untersuchen. In der Literatur sind zahlreiche Fallbeispiele von akuten SARS-CoV2 induzierten Myokarditiden beschrieben.^[43,44]

5.3.1.2 LINKSVENTRIKULÄRER ENDDIASTOLISCHER DIAMETER (LVEDD)

Der LVEDD ist eine Standardmessung im M-Mode in der parasternalen Achse zur Ausmessung des Durchmessers des LV. Der LVEDD gibt Aufschlüsse darüber, ob der LV dilatiert ist oder normal groß. Im Falle einer ausgeprägten Herzschädigung bzw. Myokarditis mit dilatativem Verlauf, würde ein erhöhter LVEDD messbar sein.^[42,43,44] Der LVEDD ist abhängig vom Geschlecht^[24], sodass für Männer und Frauen unterschiedliche Referenzwerte bestehen (Tabelle 3.3). Weiterhin wurde eine Korrelation zwischen der Körpergröße und dem LVEDD gefunden, sodass der LVEDD auf die KOF normiert werden sollte.^[24] In dieser

Studie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des LVEDD zwischen Gruppe eins und zwei, sowohl nach drei Monaten als auch nach sechs Monaten gefunden werden. Nach sechs Monaten zeigte sich jedoch ein Unterschied bei dem auf KOF normierten LVEDD. Hier lag der LVEDD/KOF in Gruppe eins statistisch signifikant niedriger als in Gruppe zwei ($p\ 0,034$). Nach drei Monaten wurde im Subgruppenvergleich kein relevanter Unterschied ersichtlich.

Untersucht man den LVEDD im Subgruppenvergleich bei weiblichen Studienteilnehmenden, fand sich nach drei Monaten ein relevanter Effekt. In Gruppe eins lag der LVEDD bei Frauen statistisch signifikant niedriger als in Gruppe zwei ($p\ 0,048$). In beiden Gruppen war der LVEDD innerhalb der Norm, sodass hier eine statistische Signifikanz angezeigt werden konnte, es jedoch fraglich bleibt, ob dieser Effekt klinisch relevant ist. Interessant bleibt aber, dass der LVEDD erneut in der Gruppe mit den schwerer Erkrankten einen größeren Unterschied und auch statistisch signifikantere Werte aufwies. Der auf die KOF normierte LVEDD hingegen hat einen statistisch signifikanten Unterschied knapp verfehlt ($p\ 0,067$). Nach sechs Monaten zeigte sich bei Frauen kein relevanter Unterschied mehr. Bei männlichen Studienteilnehmenden fanden sich für den LVEDD und LVEDD/KOF keine statistisch signifikanten Unterschiede nach drei und sechs Monaten zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei.

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf hinsichtlich der gesamten Studienpopulation und den einzelnen Subgruppen fanden sich sowohl bei den Teilnehmern in Gruppe eins als auch in Gruppe zwei statistisch signifikante Unterschiede. Der LVEDD und LVEDD/KOF sind nach sechs Monaten statistisch signifikant niedriger als nach drei Monaten. Da auch hier die Messwerte innerhalb der Norm liegen, bleibt eine klinische Relevanz weiterhin fraglich. Ähnliche Probleme ergeben sich für den Vergleich mit Referenzwerten.^[24] Zu beiden Vorstellungszeitpunkten liegen die gemittelten Werte des LVEDD für Männer und Frauen in der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant höher als der Referenzwert. Interessant hierbei ist, dass eine statistische Relevanz in Gruppe eins bei Frauen nicht angezeigt werden konnte. Hingegen zeigte sich in Gruppe zwei bei Frauen eine deutliche statistische Relevanz ($p_{\text{nach drei Monaten}} < 0,001$, $p_{\text{nach sechs Monaten}} 0,008$). Da es hier jedoch zu keinen deutlich pathologischen Werten^[24] kam, ist die klinische Relevanz weiterhin fraglich. Auch

lag der LVEDD bei Männern der gesamten Studienpopulation nach drei Monaten statistisch signifikant höher als der Referenzwert ($p < 0,003$), wohingegen der LVEDD nach sechs Monaten nicht mehr signifikant unterschiedlich war. Unterteilt man die männliche Studienteilnehmenden in die Subgruppen, zeigte sich in Gruppe eins kein relevanter Unterschied, wohingegen Gruppe zwei statistisch relevante Unterschied ($p < 0,011$) nach drei Monaten, aber nicht mehr nach sechs Monaten aufwies ($p < 0,250$). Bei Frauen konnte bei dem auf die KOF normierten LVEDD kein statistischer Effekt angezeigt werden. Bei Männern war der auf die KOF normierte LVEDD nach drei Monaten unabhängig von der Subgruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4.5, 4.6 und 4.7). Nach sechs Monaten hingegen fand sich ein statistisch signifikant niedrigerer auf die KOF normierter LVEDD bei Männern unabhängig von der Subgruppe. Erneut lagen auch hier alle Werte innerhalb des Normbereich, sodass die klinische Relevanz nicht belegt werden kann.

Es kann zusammengefasst werden, dass bezüglich des LVEDD in dieser Studie keine relevanten Unterschied zwischen den leicht und schwerer Erkrankten und zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden, gefunden werden konnten. Teilweise konnten kleine statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Es lagen jedoch sämtliche Mittelwerte innerhalb des Normbereich, sodass eine klinische Relevanz fraglich erschien. Auf der anderen Seite wird durch die Verlaufsbeobachtung eine Tendenz über die Zeit angezeigt. Rathore et al. haben anzeigen können, dass bei einer SARS-CoV2 assoziierten Myokarditis nur in 8 % der Fälle eine dilatative Kardiomyopathie und somit ein erhöhter LVEDD auftreten.^[44] Limitierend bei der Erfassung des LVEDD ist, dass dieser unter anderem abhängig vom Flüssigkeitshaushalt ist. Im Rahmen einer Hypovolämie kann der LVEDD kleiner sein, wohingegen der LVEDD im Rahmen einer Hypervolämie erhöht sein kann. Ebenfalls können relevante Herzklappenvitien den LVEDD erhöhen. Im Rahmen von hämodynamisch relevanten Mitral- und Aortenklappeninsuffizienzen kann der LVEDD erhöht sein. Des Weiteren ist die Messung des LVEDD abhängig von der Anlotung der parasternalen kurzen Achse. Wird diese nicht korrekt angelotet, kann der LVEDD über- oder unterschätzt werden.

5.3.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

5.3.2.1 HINWEISE FÜR EINE DIASTOLISCHE DYSFUNKTION

Die Beurteilung der diastolischen Funktion ist echokardiographisch aufwendiger als zum Beispiel die Messung des LVEDD. Wie in 3.5.2 beschrieben, fließen hier zahlreiche dopplersonographische Messparameter aus der TTE wie auch der laborchemische Parameter *pro brain natriuretic peptide* (proBNP) oder *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ein.^[23] Im Rahmen dieser Studie haben wir uns auf die Messung von E/A, E' und E/E' beschränken müssen, wissend, dass eine genaue gültige Bewertung nach der Definition des HFA-PEFF-SCORE^[23] einer diastolischen Dysfunktion nicht vorliegt. Die laborchemischen Bestimmungen sind keine Routineuntersuchungen der kardiologischen Praxis und wurden daher nur in ausgewählten Fällen bestimmt.

Gruppe eins und zwei unterschieden sich zu beiden Vorstellungszeitpunkten in den Messparametern E' und E/E' nicht voneinander. Im Vergleich der weiblichen Studienteilnehmenden zeigte sich jedoch ein statistisch relevanter Unterschied bei einem erhöhten E' nach drei Monaten ($p\ 0,031$), der nach sechs Monaten nicht mehr signifikant war. E/E' hingegen unterschied sich nicht relevant bei den weiblichen Studienteilnehmenden. Bei den männlichen Studienteilnehmenden zeigte sich kein Effekt zu beiden Vorstellungszeitpunkten. In der gesamten Studienpopulation betrug E/E' nach drei Monaten gemittelt 7,7 und nach sechs Monaten 6,9 ($p\ 0,004$). Der Wert nach drei Monaten liegt mit 7,7 im Normbereich, sodass die klinische Relevanz dieses statistischen Effekts fraglich ist. Im zeitlichen Verlauf zeigte E/E' somit in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied mit Reduktion von E/E' nach sechs Monaten. Dies deutete eine Verbesserung der myokardialen Dehnbarkeit und somit diastolischen Funktion an.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass lediglich bei einem der Studienteilnehmenden auf Basis der Gewebedopplermessung der Hinweis einer manifesten diastolischen Dysfunktion bestand. Bei diesem Studienteilnehmenden wurde bei der Erstvorstellung ein E/E' von 12,4 bei auch gleichzeitig reduziertem E' von 5 cm/s und einem IVSd von 13 mm gemessen. Dieser Studienteilnehmende hatte keine bleibenden Beschwerden nach der durchgemachten SARS-CoV2-Infektion und das linke Atrium stellte sich visuell nicht vergrößert dar. Bei der zweiten Vorstellung betrug E/E' 9,6 und E' 7 cm/s,

was eine Normalisierung der zuvor pathologischen Werten entspricht. Bei zwei weiteren Studienteilnehmenden fiel bei Erstvorstellung ein grenzwertig niedriges E' von 5 und 6 cm/s auf ohne weiteren Anhalt für eine diastolische Funktionsstörung. Beide Studienteilnehmende hatten keine bleibenden Beschwerden.

Szekely und Lichter haben 112 akut kranke COVID-19-Patienten echokardiographisch untersucht.^[45] Hier zeigte sich dass die systolische LV-Funktion selten eingeschränkt ist (10 %), wohingegen die diastolische LV Funktion (16 %) und die RV Funktion (39 %) durch eine SARS-CoV2-Infektion in der akuten Krankheitsphase häufiger eingeschränkt sein kann.^[45] Eine andere wichtige Erkenntnis dieser Studie war, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen leicht (Normalstation) und schwer (Intensivstation) Erkrankten hinsichtlich der diastolischen Funktion gab.^[45] Fayol und Antoine haben bei hospitalisierten Patienten mit und ohne laborchemischem Nachweis einer myokardialen Schädigung nach sechs Monaten auf eine signifikante diastolische Dysfunktion unter leichter Belastung, gemessen an den Gewebedopplerparametern (E , E' , E/E'), untersucht.^[46] Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass eine signifikante Einschränkung der Herzfunktion bei kritisch Erkrankten mit laborchemischem Nachweis einer myokardialen Schädigung zu erwarten ist und eher selten bei leicht Erkrankten auftritt, bei denen es keinen Anhalt für eine myokardiale Schädigung gibt.

5.3.2.1 PERIKARDERGUSS

Ein Perikarderguss kann im Rahmen einer SARS-CoV2-Infektion für eine Periode (Peri-)Myokarditis hinweisend sein. Im Rahmen einer Myokarditis können weitere echokardiographische Zeichen, wie in 5.3.1 besprochen, vorliegen. Differentialdiagnostisch kann es sich hierbei auch um eine Infekt-assoziierte kardiale Dekompensation handeln, die von einer Myokarditis abgegrenzt werden sollte.

Im Rahmen dieser Studie konnte echokardiographisch bei keinem der Studienteilnehmenden zu beiden Vorstellungszeitpunkten ein Perikarderguss nachgewiesen werden. Dies ist in Zusammenschau mit den gemittelt normwertigen Werten der LV-EF und des LVEDD ein Hinweis dafür, dass keiner

der Studienteilnehmenden eine relevante myokardiale oder perikardiale Beteiligung der SARS-CoV2 Infektion hatte. Limitierend hierbei ist erneut, dass eine LV-Dilatation bei nur 8 % der Erkrankten auftritt, die eine myokardiale Beteiligung der Infektion haben.^[44]

5.5 Weitere Diagnostik zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung bei SARS-CoV2-Infektion

5.5.1 LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Bereits in der früheren Phase der Pandemie zeigte sich, dass laborchemische Untersuchungen helfen konnten, in der akuten Erkrankungsphase bestimmte Organbeteiligungen einzuordnen.

Um frühzeitig Hinweise zu finden, ob eine kardiale Beteiligung vorliegen kann, wird zu Erkrankungsbeginn bei stationären Patienten das Troponin und das *Brain-natriuretic peptide* (BNP) bestimmt.^[44] Szekely und Lichter sowie Fayol und Antoine konnten zeigen, dass die Einschränkung der diastolischen Funktion des LV mit einer erhöhten Troponinfreisetzung während der akuten Erkrankungsphase assoziiert ist.^[45,46] Dies verdeutlicht erneut die Bestimmung der kardialen Biomarker während der akuten Krankheitsphase.

In dieser Studie mit Verlaufsuntersuchungen mehrere Monate nach Überstandener COVID-19-Infektion haben wir auf eine Bestimmung der kardialen Biomarker verzichtet, da diese nicht routinemäßig im klinischen Alltag bestimmt werden. Da die Bestimmung von Troponin und BNP nur bei einigen Studienteilnehmenden durchgeführt wurde, hat dies in der Analyse und statistischen Auswertung keinen Stellenwert gehabt. Von den stationär behandelten Studienteilnehmenden liegen Troponin und BNP Werte vor, werden hier aber nicht besprochen auf Grund der fehlenden Vergleichswerte bei den nicht-hospitalisierten Studienteilnehmenden. Bei den wenigen Studienteilnehmenden, bei denen die kardialen Biomarker bestimmt wurden, lagen diese im Normbereich.

5.5.2 LANGZEIT-EKG

Das häufigste Rhythmusproblem nach einer COVID-19-Erkrankung sind Sinustachykardien und Extrasystolen.^[34] In der akuten Erkrankungsphase tritt ein Infekt-assoziiertes Vorhofflimmern statistisch signifikant häufiger auf bei stationären Patienten mit laborchemischem Nachweis einer myokardialen Schädigung.^[46] Um den Rhythmus während, aber auch nach der Infektion adäquat zu beurteilen, kann es sinnvoll sein, eine Langzeit-EKG-Untersuchung durchzuführen. Hiermit können das Frequenzprofil und die Anzahl der Extrasystolen beurteilt werden. Zudem können ventrikuläre Tachykardien ausgeschlossen werden. Langzeit-EKG-Untersuchungen waren nicht Bestandteil der Studie, da auch sie nicht routinemäßig im klinischen Alltag durchgeführt werden.

5.5.3 SPIROERGOMETRIE

Die Spiroergometrie eignet sich ideal um Leistungs-ingeschränkte Patienten in der Nachsorge einer COVID-19-Erkrankung zu untersuchen. Neben der Erfassung der maximalen Leistung kann meist differenziert werden, ob eine kardiale oder pulmonale Limitierung vorliegt. Durch serielle Untersuchungen kann hierbei zum Beispiel auch die Genesung und die Besserung der Beschwerden objektiviert werden. Hier sind weitere Untersuchungen geplant.

5.5.4 KARDIO-MRT

Bei Verdacht auf eine myokardiale Beteiligung der SARS-CoV2-Infektion kann ein Kardio-MRT durch den Nachweis von diffusem *Late-Enhancement* nach den Lake-Louis Kriterien^[54] eine Myokarditis mit großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen. Zudem können hier ebenfalls die Funktion und Morphologie des Herzen beurteilt werden. Nachteilig ist die geringe Verfügbarkeit im ambulanten Bereich und vor allem für gesetzlich Krankenversicherte. Auch kann bei beatmeten bzw. kritisch kranken und stationär behandelten COVID-19-Erkrankten das Kardio-MRT herausfordernd und zeitintensiv sein.

6. Konklusion

Insgesamt ergab die hier an unselektionierten Patienten einer kardiologisch-pneumologischen Facharztpraxis durchgeführte prospektive Studie ausweislich

elektro- und echokardiographischer Verlaufsuntersuchungen drei und sechs Monate nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung keinen signifikanten Hinweis auf kardiale Langzeitschäden. Obwohl kleinere, statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe derer, die einen schweren Verlauf hatten, und derer mit einem milden Verlauf auftraten, zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied sechs Monate nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung.

Die vorgelegte Dissertation beschäftigt sich nicht mit der Herzbeteiligung während der akuten Erkrankung, sondern ausschließlich mit den Folgen der Erkrankung. Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der Verlaufsbeurteilung der erhobenen Parameter, die den eindeutigen Schlussfolgerungen der Studie besondere Bedeutung zukommen lässt.

SARS-CoV2 kann schwerwiegende Schäden am Herzen hervorrufen. Es konnte u.a. beobachtet werden, dass seit dem Beginn der Pandemie die Rate einer Myokarditis-Diagnose 16-fach häufiger gestellt wird als vor der Pandemie.^[42] Zeitgleich konnte beobachtet werden, dass Reanimationen ausserhalb des Krankenhaus deutlich zugenommen haben (60 % Zunahme Italien, 52 % Zunahme in Frankreich, Verdreifachung in New York City, USA).^[40] Aus pandemischer Sicht treten diese schwerwiegenden Schäden am Herzen erfreulicherweise vorwiegend in der akuten Erkrankungsphase bei kritisch erkrankten und meist intensivpflichtigen Patienten auf.^[40] Leicht Erkrankte scheinen nur selten eine relevante kardiale Beteiligung bei einer SARS-CoV2 aufzuweisen,

Eine Limitation aller bislang im Hinblick auf eine COVID-19-Erkrankung durchgeführten Studien ist die Entstehung von neuen Virusvarianten, die unter Umständen auch eine unterschiedliche Kardiotropie aufweisen. So hatten die meisten Studienteilnehmenden mutmaßlich eine Infektion mit der β -Variante des SARS-CoV2, wohingegen zum Ende der Studie Omicron für die meisten Infektionen verantwortlich ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein Ruhe-EKG und eine Echokardiographie in Ruhe eine gute Untersuchungsmodalität nach einer SARS-CoV2-Infektion sind, um eine relevante Schädigung des Herzens zu erfassen. Bei entsprechenden Beschwerden und dem klinischen Verdacht auf eine kardiale

Beteiligung der Infektion können die in 5.5 genannten zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt werden.

7. Danksagungen

Hiermit möchte ich insbesondere Prof. Dr. med. Damian Franzen meine ganz persönliche Danksagung aussprechen. Er war nicht nur mein Doktorvater und Ansprechpartner während der Durchführung und des Schreibens meiner Dissertation, sondern hat mich auch maßgeblich als Student im Rahmen von studentischen Praktika und auch als junger Assistenzarzt geprägt.

Weiterhin möchte ich meiner Ehefrau Shirin für ihre Geduld und Nachsicht danken, die sie stets aufgebracht hat, und dafür, dass sie unseren kleinen Sohn Lias beaufsichtigt und versorgt hat, während ich mich mit dieser Doktorarbeit befasst habe.

Auch möchte ich auch meinen Eltern und meinem Bruder danken, die mich ebenfalls stets begleitet haben, während meiner Ausbildung und darüberhinaus.

Abschließend danke ich selbstverständlich auch dem gesamten Praxisteam, für die zusätzliche Arbeit, die durch diese Studie in der Praxis entstanden ist.

8. Interessenskonflikte

Ich erkläre, dass ich keine Interessenskonflikte habe. Für diese Studie wurden keine Fördergelder von Institutionen oder Zweitfirmen beantragt, angenommen und verwendet.

9. Quellen

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from

- Patients with Pneumonia in China, 2019 (2020 Feb 20). *N Engl J Med.*;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Cucinotta D, Vanelli M (2020 Mar 19). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.*91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
 3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF (2016 Jun). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
 4. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA (2020 Apr). COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 10;5(5):518-536. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002. PMID: 32292848; PMCID: PMC7151394.
 5. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB (2020 Aug 1). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
 6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 7. F. Hufert, M. Spiegel (2020 April). Coronaviren: von der banalen Erkältung zum schweren Lungenversagen Chronologie einer Pandemie. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00910-2>
 8. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/groups/technical-advisory-group-on-sars-cov-2-virus-evolution>, WHO. besucht am 03.04.2022, zuletzt Update 29.03.2022.
 9. Sara Reardon. How the Delta variant achieves its ultrafast spread. *Nature News.* <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01986-w>, zuletzt besucht am 28.02.2022, veröffentlicht am 21.05.2021
 10. VanBlargan L, Errico J, Halfmann P, Zost S, Crowe J, Purcell L, Kawaoka Y, Corti D, Fremont D, Diamond M (2022). An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* 28, 490–495. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>

11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020 Feb 15). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
12. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB (2020 Aug 1);. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
13. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ (2020). COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 17(11):1984-1990. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.026
14. Zotzmann V, Mueller-Peltzer K, Bode C, Staudacher DL (2021 Jan). Clinical implication of pulmonary artery thrombi in COVID-19. *Respir Med*; 176:106247. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106247
15. Calabretta E, Moraleda JM, Iacobelli M, Jara R, Vlodaysky I, O'Gorman P, Pagliuca A, Mo C, Baron RM, Aghemo A, Soiffer R, Fareed J, Carlo-Stella C, Richardson P. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(1):43-51. doi: 10.1111/bjh.17240
16. laeboe LG, Edvardsen T (2019 Mar). Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*;17(1):10-16. doi: 10.1007/s12574-018-0405-5. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30390189.
17. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, van Herpen G, Kors JA, Macfarlane P, Mirvis DM, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner GS; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society, Josephson M, Mason JW, Okin P, Surawicz B, Wellens H (2007 Mar 13). Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*;115(10):1306-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180200

18. Robert Koch Institut. Was ist Long-COVID/Post-COVID? https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Long-COVID_Definition.html, zuletzt besucht am 16.06.2022
19. Trappe H, Schuster H (2017). EKG-Kurs für Isabel. Hrsg. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; doi:10.1055/b-005-143650
20. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society (2009 Mar 17). AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*;53(11):976-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013. Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M (2007). Hemiblocks Revisited. *Circulation*;115:1154-1163.
21. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B (2007 Jul;). Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*;40(3):228-34. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2006.09.003
22. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Sueta D, Yamamoto M, Ishii M, Ito M, Fujisue K, Kanazawa H, Araki S, Arima Y, Takashio S, Usuku H, Nakamura T, Sakamoto K, Izumiya Y, Soejima H, Kawano H, Jinnouchi H, Matsui K, Tsujita K (2020 Feb). H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail*;7(1):65-74. doi: 10.1002/ehf2.12570.
23. Roberto M. Lang (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 16, 233–271 doi:10.1093/ehjci/jev014
24. GE Healthcare User Manual. Chapter: Auto-EF
25. Abazid RM, Abohamr SI, Smettei OA, Qasem MS, Suresh AR, Al Harbi MF, Aljaber AN, Al Motairy AA, Albiela DE, Almutairi BM, Sakr H (2018 Apr-Jun). Visual versus fully automated assessment of left ventricular ejection fraction. *Avicenna J Med*;8(2):41-45. doi: 10.4103/ajm.AJM_209_17

26. M. Alventosa-Zaidin, L. Guix Font, M. Benitez Camps, C. Roca Saumell, G. Pera, M. Teresa Alzamora Sas, R. Forés Raurell, O. Rebagliato Nadal, A. Dalfó-Baqué & J. Brugada Terradellas (2019): Right bundle branch block: Prevalence, incidence, and cardiovascular morbidity and mortality in the general population, *European Journal of General Practice*, DOI: 10.1080/13814788.2019.1639667
27. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E (2013 Jan). Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*;34(2):138-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehs291
28. Nielsen JB, Olesen MS, Tangø M, Haunsø S, Holst AG, Svendsen JH (2011 Feb). Incomplete right bundle branch block: a novel electrocardiographic marker for lone atrial fibrillation. *Europace*;13(2):182-7. doi: 10.1093/europace/euq436. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21138928.
29. Akpek M (2021 Dec). Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 10:33197211053903. doi: 10.1177/00033197211053903. Epub ahead of print. PMID: 34889662.
30. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B (2020 Aug). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
31. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group (01 September 2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
32. Varney JA, Dong VS, Tsao T, Sabir MS, Rivera AT, Ghula S, Moriles KE, Cherukuri ML, Fazal R, Azevedo CB, Mohamed RM, Jackson GR, Fleming SE, Rochez DE, Abbas KS, Shah JH, Minh LHN, Osman F, Rafla SM, Huy NT

- (2021 Dec 1). COVID-19 and arrhythmia: An overview. *J Cardiol*. 2022 Apr;79(4):468-475. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.11.019. Epub. PMID: 35074257
33. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, Tedrow U (2020 Sep). Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol*;6(9):1193-1204. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.002
 34. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL (2019 Jan). Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*.;19(1):63-64. doi: 10.1038/s41577-018-0098-z
 35. Swirski FK, Nahrendorf M (2018 Dec). Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*;18(12):733-744. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8
 36. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F (2017 Jun 7). Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J*;38(22):1717-1727. doi: 10.1093/eurheartj/ehw208
 37. A Xanthopoulos, J Skoularigis. Diagnosis of acute pericarditis. *European Society of Cardiology. e-Journal of Cardiology Practice*. Vol. 15, N° 15 - 06 Sep 2017. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Diagnosis-of-acute-pericarditis>. Zuletzt besucht am 29.05.2022
 38. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG (2020 Nov). Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
 39. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Monrief T, Singh M, Gottlieb M (2021 Mar). Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*;41:96-103. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.06
 40. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group (2020 Jul 14). Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*;142(2):184-186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
 41. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1228–1232. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7035e5>

42. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC (2020 Nov-Dec). Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*;49(6):681-685. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
43. Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, Pothuru S, Pydi R, Kancherla N, Singh R, Ahmed NK, Shah J, Tousif S, Baloch UT, Wen Q (2021 Nov). Myocarditis associated with Covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*;75(11):e14470. doi: 10.1111/ijcp.14470
44. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y, Arbel Y, Topilsky Y (2020 Jul 28). Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*;142(4):342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
45. Fayol A, Livrozet M, Boutouyrie P, Khettab H, Betton M, Tea V, Blanchard A, Bruno RM, Hulot JS; French COVID cohort study group (2021 Jun). Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail*;8(3):2232-2239. doi: 10.1002/ehf2.13315
46. Khan Z, Na JS, Jerome S (2021 Jul 14). Review of COVID-19 Myocarditis in Competitive Athletes: Legitimate Concern or Fake News? *Front Cardiovasc Med*;8:684780. doi: 10.3389/fcvm.2021.684780
Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H, Berman JP, Rubin GA, Kushnir A, Poterucha TJ, Elias PA, Rubin DA, Ehlert F, Biviano A, Uriel N, Garan H, Saluja D (2020 Dec). Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol*;31(12):3086-3096. doi: 10.1111/jce.14772
47. Wang Y, Chen L, Wang J, He X, Huang F, Chen J, Yang X (2020 Nov). Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol*;25(6):e12806. doi: 10.1111/anec.12806
48. He J, Wu B, Chen Y, Tang J, Liu Q, Zhou S, Chen C, Qin Q, Huang K, Lv J, Chen Y, Peng D (2020 Jun). Characteristic Electrocardiographic Manifestations in Patients With COVID-19. *Can J Cardiol*;36(6):966.e1-966.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.028.
49. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, Chu HY (2021 Mar 1). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830. Erratum in: *JAMA Netw Open*;4(3):e214572.
50. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, Bruchfeld J, Fedorowski A (2021 Apr). Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic

- Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*;3(4):573-580. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009
51. Huppertz P, Damian F (2022). Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik bei COVID-19-Überlebenden drei und sechs Monate nach Infektion mit SARS-CoV2. (Dissertation Humanmedizin). Universität zu Köln.
52. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, Schmeel FC, Sprinkart AM, Thomas D (2019 Jul 25). Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*;1(3):e190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010
53. Hannah E. Davis, Gina S. Assaf, Lisa McCorkell, Hannah Wei, Ryan J. Low, Yochai Re'em, Signe Redfield, Jared P. Austin, Athena Akrami. **Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.** *EClinicalMedicine*, 2021; 101019 DOI: [10.1016/j.eclinm.2021.101019](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019)

10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

10.1 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3.1 Einteilung der Studienteilnehmenden in die Gruppe eins oder zwei

Tabelle 3.2 Einteilung der Normwerte im 12-Kanal EKG

Tabelle 3.3 Einteilung der Normwerte in der transthorakalen Echokardiographie

Tabelle 3.4. HFA-PEFF-SCORE

Tabelle 4.1.1 Deskriptive Statistik - Test auf Normalverteilung

Tabelle 4.1.2 Deskriptive Statistik von Symptome und Vorerkrankungen

Tabelle 4.1.3 Deskriptive Statistik von Alter, Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck und HF nach drei und sechs Monaten

Tabelle 4.2.1 Test auf Normalverteilung der EKG-Parameter

Tabelle 4.2.2 Deskriptive Statistik - Lagetyp im EKG nach 3 und 6 Monaten

Tabelle 4.2.3 Deskriptive Statistik - Herzrhythmus im Ruhe-EKG nach 3 und 6 Monaten bei allen Studienteilnehmenden

Tabelle 4.2.4 Deskriptive Statistik - Blockbild im EKG nach drei und sechs Monaten

Tabelle 4.2.5 Deskriptive Statistik - T-Negativierungen und ST

Streckensenkungen/-hebungen im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten

Tabelle 4.2.6 Deskriptive Statistik - EKG-Parameter nach drei und sechs Monaten

Tabelle 4.2.6.1 Statistische Testung der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten in Bezug auf die Subgruppe

Tabelle 4.2.6.2.1 Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten von Gruppe eins gegen Gruppe zwei bei weiblichen Teilnehmenden

Tabelle 4.2.6.2.2 Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG nach drei und sechs Monaten von Gruppe eins gegen Gruppe zwei bei männlichen Teilnehmenden

Tabelle 4.2.7.1 Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten gegen sechs Monate in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Subgruppe

Tabelle 4.2.7.2 Statistischer Vergleich der Parameter im Ruhe-EKG zum Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten gegen sechs Monate in der gesamten Studienpopulation und unterteilt nach Geschlecht

Tabelle 4.2.8.1 Referenzwerte (Mittelwerte) für die Parameter im Ruhe-EKG insgesamt und unterteilt nach Geschlecht

Tabelle 4.2.8.2 Statistischer Vergleich von HF, PQ-Intervall, QT-Zeit und nach Bazett korrigierter QT-Zeit (QTc(B)-Zeit) mit Referenzwerten nach drei und sechs Monaten unterteilt nach Subgruppe

Tabelle 4.3.1 Deskriptive Statistik - Test auf Normalverteilung

Tabelle 4.3.2 Deskriptive Statistik von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF nach drei und sechs Monaten unterteilt nach Subgruppen und Geschlecht

Tabelle 4.3.3 Statistischer Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/ über die Zeit (drei Monate gegen sechs Monate) unterteilt nach Subgruppen

Tabelle 4.3.4 Statistischer Vergleich der gesamten Studienpopulation von LV EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit Referenzwerten unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten)

Tabelle 4.3.5 Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit

Referenzwerten in Gruppe eins unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten)

Tabelle 4.3.6 Vergleich von LV-EF, E', E/E', LVEDD und LVEDD/KOF mit Referenzwerten in Gruppe zwei unterteilt nach Geschlecht und Zeitpunkt (nach drei und sechs Monaten)

10.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 2.1 Grafische Darstellung der unterschiedlichen Phasen einer SARS-COV2-Infektion.
- Abbildung 3.1 Flowchart des Studienaufbau
- Abbildung 3.2 Auto EF
- Abbildung 4.1 Boxplot Diagramme von systolischen und diastolischen Blutdruck und der HF nach drei und sechs Monaten

11. Anhang

Anlage 1 - Studieneinverständniserklärung

Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

Gesamtverantwortung, Studienleitung und 1. Prüfarzt:

Prof. Dr. med. Damian Franzen
Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Pneumologie
Franzen Institut
Berrenratherstrasse 296
50937 Köln
Tel.: 0221 4201100
Mail: franzen@franzen-institut.de

2. Prüfarzt:

Dr. med. Jens Hagemeister
Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
Franzen Institut
Berrenratherstrasse 296
50937 Köln
Tel.: 0221 4201100
Mail: hagemeister@franzen-institut.de

Information über die Teilnahme an der Beobachtungsstudie

Kardiale Schäden nach durchgemachter SARS-CoV2 Infektion

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,
wir freuen uns, dass Sie an unserer Studie „Kardiale Schäden nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion“ interessiert sind und uns eventuell durch Ihre Teilnahme hierbei unterstützen möchten. Diese Studie wird zu Forschungszwecken durchgeführt.
Wir bitten Sie, diese Information sorgfältig zu lesen und anschließend zu entscheiden, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht.
Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später Ihre Einwilligung widerrufen, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.
Der Studienarzt hat Ihnen bereits eine Reihe von Informationen zu der geplanten Studie gegeben. Lesen Sie die Teilnehmerinformation bitte sorgfältig und gewissenhaft. Anschließend wird ein Studienarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, eine mögliche Schädigung des Herzens nach überstandener Infektion mit dem neuartigen Coronavirus „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV2) zu ermitteln.

Art der Studie

Es handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, bei der vier verschiedene Gruppen mit jeweils 10 Patienten beobachtet werden, die alle eine nachgewiesene und überstandene Infektion mit SARS-CoV2 vorweisen können. Die Gruppen unterscheiden sich nach dem Verlauf und dem Schweregrad der Symptome während der Infektion mit dem Coronavirus:

1. Patienten ohne jegliche Symptome
2. Patienten mit milden Symptomen (subjektiv leichtes Krankheitsgefühl, Fieber, Husten, Geschmacksstörung, milde „Magen-Darm“-Symptomatik, keine Aufnahme in ein Krankenhaus nötig, keine Bettlägerigkeit nötig)
3. Patienten mit moderaten Symptomen (subjektiv deutliches Krankheitsgefühl; Arztkontakt bzw. Krankenhausaufenthalt oder häusliche Bettlägerigkeit)
4. Patienten mit schwerer Symptomatik (intensivmedizinische Betreuung oder ausgeprägte Atemprobleme)

Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

Alle Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, werden nach 3 und 6 Monaten nach gesicherter Infektion mit SARS-CoV2 mit einem EKG und einer Herzultraschalluntersuchung untersucht um Langzeitschäden am Herzen festzustellen. Das bedeutet, dass insgesamt 2 Untersuchungen beim Prüfarzt notwendig sind. Die Untersuchungen (EKG und Ultraschall) werden im Folgenden genauer erklärt. Im Rahmen der Studie sollen ausschließlich Daten von zwei studienbedingten Untersuchungen nach durchgemachter Infektion mit SARS-CoV2 verwendet werden. Diese Untersuchungen beinhalten neben dem Erfragen Ihrer medizinischen Vorgeschichte eine umfassende ärztliche Untersuchung. Dazu gehört insbesondere eine Blutabnahme und –untersuchung, das Schreiben eines EKGs und eine Herzultraschalluntersuchung im Liegen in Ruhe. Weiterhin werden Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Größe, Gewicht u.a. erhoben und statistisch ausgewertet. Die genannten Untersuchungsmethoden werden zusätzliche separat von Ihrem Studienarzt erklärt. Sollten in diesem Untersuchungszeitraum zusätzliche EKGs und Ultraschallbefunde des Herzens erhoben werden, können diese ebenfalls in die wissenschaftliche Untersuchung eingeschlossen werden.

Diese Untersuchungen dienen neben den Erkenntnissen für diese Studie auch der Nachsorge nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion. Zu Studienzwecken werden die Untersuchungen in der Praxis von Prof. Dr. med. Damian Franzen untersucht. Dies bedeutet nicht, dass Patienten von den zuvor behandelnden Kardiologen oder Pneumologen abgeworben werden und zukünftig an diese Praxis angebunden werden. Die Untersuchungen erfolgen zu Forschungszwecken und dienen ebenso der Gesundheitsvorsorge der untersuchten Teilnehmer. Es entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein hat die vorliegende Studie gemäß den berufsrechtlichen Vorgaben (§ 15 der Berufsordnung für die nordrheinische Ärztinnen und Ärzte) am _____ beraten und keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken erhoben.

Geplante Maßnahmen und Ablauf der Teilnahme

Es erfolgen keine studienbedingten Maßnahmen. Auch fallen keine zusätzliche Kosten für die Probanden/innen an. Im Rahmen der Studie sollen ausschließlich Daten wie subjektiver Allgemeinzustand, eine neue Herz-Medikation, Körpergewichtsveränderung, Laborparameter aus Blutproben, erhobene Parameter aus dem EKG und der Echokardiographieuntersuchung erfasst und ausgewertet werden.

Während des EKGs liegen Sie flach auf dem Rücken. Der Oberkörper muss hierfür komplett frei sein, sodass die EKG-Elektroden auf der Haut befestigt werden können. Hierfür werden Saug-Elektroden verwendet. Diese werden mit einem Kontaktspray befeuchtet und auf der Haut angebracht. Das Anbringen der Saug-Elektroden dauert bei einer geschulten Person circa 30 Sekunden, das Schreiben des EKG dauert ebenfalls maximal 30 Sekunden. Sobald ein verwertbares EKG geschrieben ist wird der Sog der Elektroden reduziert und die Elektroden entfernt. Das Anlegen der Elektroden ist nicht schmerzhaft.

Im Rahmen der Herzultraschalluntersuchung liegen Sie auf der linken Seite auf einer Untersuchungsfläche mit der linken Hand unter dem Kopf und der rechten Hand über der Hüfte ausgestreckt. Der Untersucher wird dann mit der Ultraschall-Sonde von der rechten Seite über Sie greifen und das Herz mit dem Ultraschall untersuchen. Hierfür wird ein Ultraschallgel verwendet. Der Untersucher wird das Herz von mehreren Positionen an der linken Seite der Brust untersuchen und Messungen während der Untersuchung durchführen. Diese Untersuchung dauert einige Minuten und ist nicht schmerzhaft.

Bestimmte Messwerte aus der Herzultraschalluntersuchung und dem EKG werden dann für die Studie verwendet.

Wer kann an der Studie teilnehmen?

An dieser wissenschaftlichen Studie können Personen teilnehmen, die zwischen 18 und 80 Jahre alt sind, eine mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesene und überstandene Infektion mit SARS-CoV2 hatten und ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben.

Nicht teilnehmen können Personen, die jünger als 18 Jahre sind, die älter als 80 Jahre alt sind, die eine Herztransplantation hatten, die eine Herzoperation hatten, die einen Herzinfarkt hatten, die einen angeborenen Herzfehler haben, die eine Herzmuskelentzündung hatten, die an einer

Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

terminalen Niereninsuffizienz leiden oder dialyspflichtig sind, die eine zweite Infektion mit SARS-CoV2 hatten oder haben, die dementiell erkrankt sind, die einen Schrittmacher tragen oder kein Einverständnis zu dieser Studie geben möchten.

Es sollen insgesamt ungefähr 40 Personen in die Studie eingeschlossen werden.

Mögliche Risiken/Belastungen/Nebenwirkungen im Rahmen der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist für Sie mit keinen medizinischen oder körperlichen Risiken verbunden, die studienbedingt entstehen könnten.

Es bestehen datenschutzrechtliche Risiken, falls der Studienleiter oder der Studienverantwortliche unsachgemäß mit Ihren Daten umgehen. Die Vermeidung der unsachgemäßen Datenschutzeinhaltung soll im Folgenden weiter erklärt werden.

Möglicher Nutzen durch die Teilnahme

Teilnehmer/innen werden möglicherweise keinen persönlichen Nutzen durch die Teilnahme an der Studie haben. Jedoch werden Sie in kurzer Zeit nach einer potentiell schwerwiegenden Infektion mit SARS-CoV2 durch einen kardiologischen Facharzt untersucht. Weiterhin können Schädigungen am Herzen nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion somit schneller festgestellt und bei therapeutischer Relevanz entsprechend behandelt. Man erhofft sich darüberhinaus einen Nutzen für die Wissenschaft und die zukünftige Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einer durchgemachter SARS-CoV2-Infektion.

Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden?

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Der Studienleiter versichert Ihnen, alles nach dem aktuellen Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Daten nur an Stellen weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden.

Die Daten werden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Die pseudonymisierten Daten werden dem Studienleiter zur statistischen Auswertung und Interpretation zur Verfügung gestellt. Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen ausschließlich anonymisiert, also in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt.

Datenverarbeitung und Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden Ihre Daten einschließlich der Daten über Gesundheit, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße, biometrische Daten pseudonymisiert, das heißt ohne Namensnennung, sondern nur codiert z. B. durch eine Nummer, aufgezeichnet und weitergegeben. Eine spätere Zuordnung der Studiendaten zu Ihrer Person ist nur über eine im Studienzentrum hinterlegte Identifikationsliste möglich. Diese Identifikationsliste verbleibt im Studienzentrum und wird nicht weitergegeben.

Die Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Ihre freiwillige, schriftliche Einwilligung.

Zur Planung und Beratung bezüglich der wissenschaftlichen Methoden wird das Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln herangezogen. Das IMSB hat keinen Zugriff auf Ihre Daten und erfährt zu keinem Zeitpunkt Daten, die Hinweise auf Ihre Person liefern könnten. Das IMSB wird gegebenenfalls während der statistischen Auswertung zu Rate gezogen, sollten Schwierigkeiten in der statistischen Auswertung auftreten. In diesem Fall hat das IMSB nur Einblick in die pseudonymisierten Daten.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten über einen Zeitraum von 10 Jahren in einem sicheren System gespeichert und archiviert. Im Anschluss werden Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert, sofern gesetzliche Gründe nicht eine längere Speicherung vorschreiben. Anonymisiert heißt, dass der Zuordnungscode gelöscht wird und die Daten ggf. so weiter verändert werden, dass sie in keiner Weise Ihrer Person zugeordnet werden können. Für die Verarbeitung der erhobenen Daten ist die Studienleitung verantwortlich.

Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

Sie haben das Recht auf Auskunft, sowie Einsichtnahme über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, haben Sie das Recht, diese berichtigen zu lassen. Ferner haben Sie das Recht eine kostenfreie Kopie dieser Daten zu erhalten. Sie haben auch das Recht, eine Löschung der über Sie gespeicherten Daten ohne Angabe von Gründen zu verlangen. Die Daten werden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Die pseudonymisierten Daten werden dem Studienleiter zur statistischen Auswertung und Interpretation zur Verfügung gestellt. Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen ausschließlich anonymisiert, also in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt.

Kann ich meine Einwilligung widerrufen?

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig. Im Falle eines Widerrufs werden sämtliche Daten unverzüglich gelöscht oder vollständig anonymisiert. Es kann jedoch sein, dass Sie im Falle des Widerrufs um Ihre Einwilligung gebeten werden, dass die bereits erhobenen Daten und Proben weiterverwendet werden dürfen. Sie können dies dann frei entscheiden.

Recht auf Einschränkung

Weiterhin haben sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung. Das bedeutet, dass Sie den Umfang der Auswertung der über Sie erhobenen Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich beschränken können.

Welche weiteren Rechte habe ich bezogen auf den Datenschutz?

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen sollten Sie sich in erster Linie an die Studienleitung der Studie (siehe Seite 1) wenden.

Die erhobenen Daten werden gemäß den gesetzlichen Grundlagen der Datenverarbeitung der deutschen Datenschutzgrundverordnung verarbeitet und gespeichert.

Sie haben außerdem ein Beschwerderecht bei jeder Aufsichtsbehörde für den Datenschutz. Eine Liste der Aufsichtsbehörden in Deutschland finden Sie unter:

https://www.bfdi.bund.de/DE/Infotehk/Anschriften_Links/anschriften_links-node.html

Probandenversicherung

Da weder studienbedingte Risiken für die Gesundheit bestehen, noch studienbedingte Wege anfallen, wurden für die Studie keine Probandenversicherung und keine Wegeunfallversicherung abgeschlossen.

Aufwandsentschädigung und Kostenerstattung

Eine Aufwandsentschädigung wird Ihnen für Ihre Teilnahme an der Studie nicht gezahlt. Es entstehen Ihnen und Ihrer Krankenkasse auch keine zusätzliche Kosten durch die Teilnahme an der Studie.

Information über neue Erkenntnisse

Ihr Studienarzt wird Sie über jede Änderung und weitere wichtige, während der Studie bekannt werdende Information in Kenntnis setzen, die Ihre Einwilligung zur weiteren Teilnahme beeinflussen könnte.

Haben Sie weitere Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zum Ablauf der Studie, zum Datenschutz, zu Ihren Rechten, usw. haben wenden Sie sich bitte an die Studienleitung. Die Kontaktdaten finden Sie auf der ersten Seite.

Einwilligungserklärung

Ich habe die Information erhalten und wurde über das geplante Vorhaben ausreichend informiert. Mir wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, alle offenen Fragen zu klären. Ich habe jederzeit das Recht, weitere Informationen zur Studie zu erfragen.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich habe jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten, ohne dass für mich Nachteile in der medizinischen Behandlung daraus entstehen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Praxis von Prof. Dr. Franzen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an Prof. Dr. Franzen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung. Auch die Universität zu Köln, welche bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützend tätig ist, darf Zugang zu den pseudonymisierten Daten haben.

Außerdem willige ich ein, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich willige ein, dass Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht.

Ich willige ein, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

Ich habe die vollständige Probandeninformation zur Studie sowie ein unterschriebenes Exemplar dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Vor- und Nachname des **Studienteilnehmers** (in Druckbuchstaben)

Ort und Datum (persönlich auszufüllen)

Unterschrift des **Studienteilnehmers**

Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

Vor- und Nachname des **Studienarztes** (in Druckbuchstaben)

Ort und Datum (persönlich auszufüllen)

Unterschrift des **Studienarztes**

Anlage 2 - Studienfragebogen

Kardiale Schäden nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion

Studienleitung: Ben Bohlen - 0176-60966262 - ben.bohlen@me.com

Studiendokumentationsbogen (Patienten)

Name:	_____	
Vorname:	_____	(Nur vom Arzt auszufüllen)
Geburtsdatum:	_____	ID
eMail Adresse:	_____	
Telefonnummer:	_____	
<hr/>		
Alter:	____ Jahre	ID
Geschlecht:	<input type="radio"/> Weiblich <input type="radio"/> Männlich	
Größe:	____ cm Gewicht: ____ kg	
		Subgruppe
<hr/>		
War dies Ihre erste Corona-Infektion?		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Wann wurde Ihre Corona Infektion mit einer PCR aus einem Nasen-Rachen-Abstrich festgestellt?		
Beschreiben Sie mit eigenen Worten Ihre Corona-Erkrankung: _____		

<hr/>		
Hatten Sie Fieber?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Waren Sie bettlägerig?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie Husten?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie Luftnot oder Atemproblem?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie eine Bewusstseinsstrübung?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wurden Sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn ja: Lagen Sie auf der Intensivstation?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie im Rahmen der COVID-Infektion Herzprobleme?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn „Ja“: Welche?		
Haben Sie seit der durchgemachten Infektion Folgeerscheinungen?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn „Ja“: Welche?		
<hr/>		
Rauchen Sie? Wenn ja seit wann und wie viel am Tag?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn „Ja“: Wie viel und wie lange?	... Jahre	... Packungen
Haben Sie einen Schrittmacher?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Haben Sie einen angeborenen Herzfehler?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit einen Herzinfarkt?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit eine Herzmuskelentzündung?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit eine Herz-Operation?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Haben Sie Bluthochdruck?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Haben Sie Diabetes?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Sind Sie Dialyse-Patient?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Leide Sie an einer arteriellen Verschlusskrankheit?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Hatten Sie in der Vergangenheit einen Schlaganfall?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Haben Sie einen Schrittmacher?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
<hr/>		
Medikation:		
<hr/>		
Vorerkrankungen:		

Anlage 3 - Definition der Herzrhythmen

S3.1 Sinusrhythmus

Als Sinusrhythmus wird ein Rhythmus definiert, bei dem nach jeder P-Welle ein QRS-Komplex folgt. Die P-Wellen sind hierbei positiv in II, III und aVF als H.a. eine inferiore Achse der Erregung. Frequenzen < 50 Minute werden als Sinusbradykardie bei gleichbleibender QRS-Morphologie bezeichnet. Frequenzen > 100 Minute werden als Sinustachykardie bei gleichbleibender QRS-Morphologie bezeichnet. Sobald der QRS-Komplex eine andere Morphologie und einen anderen Lagetyp aufweist, spricht man bei niedrigen Frequenzen von einem tiefen Ersatzrhythmus und im Falle von höherer Frequenzen von einem idioventrikulären Rhythmus bzw. einer ventrikulären Tachykardie. Meist weist der Sinusrhythmus einen regelmäßigen RR-Abstand auf. Im Falle von unregelmäßigen RR-Abständen und dem Vorliegen von P-Wellen mit darauf folgenden QRS-Komplexen wird von einer Sinusarrhythmie gesprochen.

S3.2 Ektoper Vorhofrhythmus und ektope atriale Tachykardien

Da bei keinem der Studienteilnehmenden eine atriale Tachykardie im Rahmen der COVID-19-Nachsorge in dieser Studie auftrat, wird hier auf entsprechende Fachinformation verwiesen.

S3.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist definiert als ein unregelmäßiger Herzrhythmus ohne erkennbare P-Wellen mit unregelmäßigem RR-Abstand. Es zeigen sich meist Flimmerwellen in V1 und II. Bei Vorhofflimmern weisen die Atrien eine Frequenz von > 300 /Minute auf. Der AV-Knoten fungiert als Frequenzbremse und leitet nicht alle Impulse auf die Ventrikel über. Bei gesundem AV-Knoten entsteht hier eine Tachykardie. Die unregelmäßige Überleitung wird als Tachyarrhythmia absoluta bezeichnet. Bei AV-Überleitungsstörungen kann Vorhofflimmern, auch ohne medikamentöse Therapie, normfrequent oder bradykard auftreten. Letzteres wird als Bradyarrhythmia absoluta bezeichnet.

S3.4 Vorhofflattern

Da bei keinem der Studienteilnehmenden ein Vorhofflattern im Rahmen der COVID-19-Nachsorge in dieser Studie auftrat, wird hier auf entsprechende Fachinformation verwiesen.

S3.5 Atriale Extrasystolen

Atriale Extrasystolen, auch supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) genannt, haben einen schmalen QRS-Komplex und haben meist eine abweichende P-Wellenmorphologie. Der Extrasystole folgt meist eine kompensatorische Pause. Atriale Extrasystolen werden meist nicht als pathologisch angesehen.

S3.6 Ventrikuläre Extrasystolen

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) haben ihren Ursprung im Ventrikelmyokard und weisen einen verbreiterten, schenkelblockartig deformierten QRS-Komplex auf. P-Wellen gehen den VES nicht voraus. Auch der VES folgt meist eine kompensatorische Pause. VES werden eingeteilt in monomorph und polymorph eingeteilt. VES können als Couplets (zwei VES aufeinanderfolgend), Triplets (drei VES aufeinanderfolgend), Bigeminus (alle zwei Schläge tritt eine VES auf), Trigemini (alle drei Schläge tritt eine VES auf) und Salven (> drei VES) auftreten. Mehr als fünf aufeinanderfolgende VES werden als ventrikuläre Tachykardie bezeichnet. Diese wird als anhaltend (> 30 Sekunden) und nicht-anhaltend (< 30 Sekunden) eingeteilt. Zudem besteht im Falle einer ventrikulären Tachykardie eine atrioventrikuläre Dissoziation. VES können bei herzgesunden Studienteilnehmenden auftreten durch ektope Ursprünge. VES können jedoch auch bei herzkranken Studienteilnehmenden in fibrotisch verändertem Ventrikelmyokard oder zum Beispiel im Rahmen einer Myokarditis auftreten.

S3.7 Ventrikuläre Tachykardien

Da bei keinem der Studienteilnehmenden eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern im Rahmen der COVID-19-Nachsorge in dieser Studie auftraten, wird hier bezüglich einer Definition auf entsprechende Fachinformation verwiesen.

S3.8 AV-Blockierung

Ein AVB Grad I ist charakterisiert durch eine Verlängerung der AV-Überleitung. Dies spiegelt sich im EKG in einer Verlängerung der PQ-Zeit wieder, welche

frequenzabhängig ist. Bei einer HF über 60 Schlägen pro Minute wird ein AVB Grad I ab einer PQ Zeit von mehr als 200 Millisekunden (ms) angenommen. Bei einer HF von weniger als 60 Schlägen pro Minute wird ein AVB Grad I ab einer PQ Zeit von mehr als 220 ms angenommen.

Ein AVB Grad II wird unterteilt in einen Typ Mobitz und Typ Wenckebach. Beim Typ Mobitz ist die PQ-Zeit gleichbleibend bis es zum Ausfall eines QRS-Komplex im Rahmen einer AV-Blockierung kommt. Beim AVB Grad II Typ Wenckebach nimmt die PQ-Zeit stetig zu bis zum Ausfall eines QRS-Komplex im Rahmen einer AV-Blockierung. Bei einem AVB Grad II Typ Mobitz liegt meist eine infranodale Blockierung (His-Bündel oder Tawara-Schenkel) vor, wohingegen bei einem AVB Grad II Typ Wenckebach eine intranodale Blockierung vorliegt. Hierbei ist der AV-Knoten dysfunktional und die Refraktärzeit nimmt zu, sodass es zu einer AV-Blockierung kommt. Der AVB Grad II Typ Wenckebach kann physiologisch sein bei hohem Vagotonus (schlafen, Hochleistungsathleten, höheres Alter). Der AV Grad II Typ Mobitz hingegen hat eine schlechtere Prognose und geht häufig in einen AVB Grad III über, sodass dies eine Schrittmacherindikation darstellt. Weiterhin wird der AVB Grad II charakterisiert durch das Zählen der P-Wellen, denen ein QRS-Komplex folgt. Fällt der QRS-Komplex nach der dritten P-Welle aus, handelt es sich um einen 3:1 Block usw.

Bei einem AVB Grad III liegt eine AV-Dissoziation vor. Das bedeutet das atriale Impulse nicht übergeleitet werden und ein tertiäres (ventrikuläres) Schrittmacherzentrum die Erregung der Herzkammern übernimmt. Atria und Ventrikel werden unabhängig voneinander erregt und es liegt nahezu immer eine Bradykardie vor.

S3.8 AV-Knoten Re-Entrytachykardien (AVNRT) und akzessorische

Leitungsbahnen

Da bei keinem der Studienteilnehmenden eine AVNRT oder eine durch eine akzessorische Leitungsbahn ausgelöste Tachykardie im Rahmen der COVID-19-Nachsorge in dieser Studie auftrat, wird hier bezüglich einer Definition auf entsprechende Fachinformation verwiesen.

S3.9 SA-Blockierung

Eine SA Blockierung wird wie die AV-Blockierung in drei Grade eingeteilt.

Ein SA-Block Grad I ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der Überleitung vom Sinusknoten auf die Atria und ist im Ruhe-EKG nicht sichtbar.

Der SA-Block Grad II wird analog zum AVB Grad II unterteilt in Typ Mobitz und Wenckebach. Die Charakterisierung im Oberflächen-EKG ist schwieriger und uneindeutiger als der AVB Grad II. Auf Grund der fehlendem Relevanz für diese Studie wird dies nicht weiter beschrieben

Bei einem SA Block Grad III wird kein Impuls auf die Atria übergeleitet, sodass die ventrikuläre Erregung durch einen tiefer gelegenes Schrittmacherzentrum (AV-Knoten beim Herzgesunden) gewährleistet wird. Falls kein Ersatzrhythmus die ventrikuläre Erregung übernimmt, kann es zum Herzstillstand und Bewusstlosigkeit kommen.