

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Professor Dr. med. D. Franzen

Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik bei COVID-19-Überlebenden drei und sechs Monate nach Infektion mit SARS-CoV2

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

vorgelegt von
Peter Patrick Huppertz

promoviert am 08. Dezember 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

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

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

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. F. Frank

Erklärung der Dissertation:

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

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

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

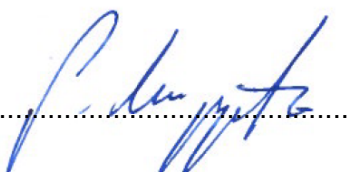
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im MVZ Franzen Institut von Herr Professor Franzen und seinem Team an medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten ermittelt und mir zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 05.09.2023

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber denjenigen ausdrücken, die erheblich zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben. In erster Linie bin ich Professor Damian Franzen für seine professionelle Anleitung und kollegiale Zusammenarbeit zu Dank verpflichtet, die für den Erfolg dieser Arbeit von grundlegender Bedeutung waren. Es herrschte stets eine freundschaftliche und konstruktive Atmosphäre, welche das gemeinsame Arbeiten zur Freude machte. Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. Klüppelberg und Herrn Dr. Hagemeyer, welche unermüdlich sämtliche Fragen meinerseits beantwortet haben. Darüber hinaus spreche ich mein Dankeschön an das Team des MVZ Franzen Institut unter Leitung von Lydia Kahsai aus, ohne deren Fleiß und Geduld bei der Durchführung der erforderlichen Verfahren und Beantwortung meiner Anfragen solch eine Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für Gudrun, Anja und Pejo.
Für Damian.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 Forschungslücke und Ziel der Arbeit	13
3. MATERIAL UND METHODEN	14
3.1 Studiendesign	14
3.1.1. Ethikkommission und Studienregister	14
3.1.2. Anonymisierung patientenbezogener Daten	14
3.1.3. Patientenrekrutierung	14
3.1.4. Gruppeneinteilung	15
3.2 Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik	16
3.2.1. Erhobene Parameter	16
3.2.2. Durchführung der Spiroergometrie	17
3.2.3. Referenzwerte aus der Literatur	18
3.2.4. Lower Limit of Normal von $V_{O2,max}$ und $V_{O2,AT}$	20
3.3 Blutgasanalyse	20
3.4 Statistische Auswertung	20
3.4.1. Vergleich von $V_{O2,max}$ mit dem erwarteten Sollwert v_{O2max}	21
3.4.2. Vergleich von $V_{O2,AT}$, $V_{O2,RER1}$ und $V_{O2,max}$ zwischen M3 und M6	22
3.4.3. Vergleich von $V_{O2,AT}$, $V_{O2,RER1}$ und $V_{O2,max}$ zwischen Gruppe 1 und 2	23
3.4.4. Vergleich von $\Delta V_{O2,AT}$, $\Delta V_{O2,RER1}$ und $\Delta V_{O2,max}$ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2	24
3.4.5. Weitere Software	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1 Übersicht über die gemessenen Werte	27
4.1.1. M3	27
4.1.2. M6	27
4.2 Vergleich von $V_{O2,max}$ mit dem erwarteten Sollwert	29

4.2.1.	M3	29
4.2.2.	M6	29
4.3	Vergleich von $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ zwischen M3 und M6	31
4.3.1.	$V_{O_2,AT}$	31
4.3.2.	$V_{O_2,RER1}$	32
4.3.3.	$V_{O_2,max}$	33
4.4	Vergleich von $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und 2	34
4.4.1.	$V_{O_2,AT}$ an M3	34
4.4.2.	$V_{O_2,RER1}$ an M3	35
4.4.3.	$V_{O_2,max}$ an M3	36
4.4.4.	$V_{O_2,AT}$ an M6	37
4.4.5.	$V_{O_2,RER1}$ an M6	38
4.4.6.	$V_{O_2,max}$ an M6	39
4.5	Vergleich von $\Delta V_{O_2,AT}$ und $\Delta V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2	40
4.5.1.	$\Delta V_{O_2,AT}$	40
4.5.2.	$\Delta V_{O_2,RER1}$	41
4.5.3.	$\Delta V_{O_2,max}$	42
5.	DISKUSSION	44
5.1	Verringerung der kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nach COVID-19	44
5.2	Einfluss der Schwere der initialen Infektion mit SARS-CoV2 auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit	46
5.3	Einfluss der Schwere der initialen Infektion mit SARS-CoV2 auf den Verlauf der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	47
5.4	Fazit	48
5.5	Grenzen dieser Arbeit und Ausblick	48
6.	ANHANG	53
6.1	Abbildungsverzeichnis	53
6.2	Tabellenverzeichnis	53
6.3	Werte auf denen die Boxplots der Abbildung 3 basieren	56
6.3.1.	1. $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] an M3	56

6.3.2.	2. $V_{O_2,AT}$ [% vom SollwertV_{O_2max}] an M6	56
6.3.3.	3. $V_{O_2,max}$ [% vom SollwertV_{O_2max}] an M3	57
6.3.4.	4. $V_{O_2,max}$ [% vom SollwertV_{O_2max}] an M6	57
6.4	Spiroergometrie von drei gesunden Referenzpatienten	58

Abkürzungsverzeichnis

$\Delta V_{O_2,AT}$	Änderung der $V_{O_2,AT}$ von M3 zu M6
$\Delta V_{O_2,max}$	Änderung der $V_{O_2,max}$ von M3 zu M6
ε_1	Untere Äquivalenzgrenze
AT	Anaerobe Schwelle
ATPS	Ambient Temperatur Pressure Saturated (23°C, 1000 mbar, 33%)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CPET	Spiroergometrie (<i>Cardio-pulmonary exercise testing</i>)
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Krankheiten e.V.
ICD	International Classification of Diseases
ICU	Intensivstation
ID	Identifikationsnummer
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Laktat _{Ausbelastung}	Im Blut gemessener Laktatwert bei Abbruch der Spiroergometrie
LLN	Lower Limit of Normal (5. Perzentile)
LLN _{AT/max}	LLN für $V_{O_2,AT}/V_{O_2,max}$ in [% vom Sollwert _{max}]
M3	Untersuchungszeitpunkt drei Monate nach Infektion mit SARS-CoV2
M6	Untersuchungszeitpunkt sechs Monate nach Infektion mit SARS-CoV2
MFA	Medizinische Fachangestellte/medizinischer Fachangestellter
PASC	Postacute sequelae of COVID-19
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCR	Polymerase Chain Reaction
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Praxis Franzen	Praxis von Herr Professor Franzen (Berrenratherstr. 296, 50937 Köln)
RER	Respiratorische Austauschrate (<i>Respiratory exchange ratio</i>)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome associated Coronavirus type 2
Sollwert _{V_{O2}max}	Individuell berechneter Sollwert für die maximale Sauerstoffaufnahme
SOP	Standard of Procedures
SPSS	Statistical Software for Social Sciences
$V_{O_2,AT}$	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
$V_{O_2,RER1}$	Sauerstoffaufnahme bei RER=1

$V_{O_2,max}$

Maximale Sauerstoffaufnahme

WHO

World Health Organization

6MWT

6-Minuten Gehstest

1. Zusammenfassung

COVID-19 ist eine Viruserkrankung mit Multiorgan-Beteiligung, welche bei Erkrankten über den akuten Verlauf hinaus Einschränkungen u.a. der Leistungsfähigkeit hervorrufen kann. Es herrscht noch keine Klarheit über Umfang und Dauer sowie Einfluss der Schwere der initialen Erkrankung auf diese Einschränkungen. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werden 77 COVID-19-Überlebende drei und sechs Monate nach Infektion mit SARS-CoV2 mittels sequentieller Spiroergometrie untersucht. Es zeigt sich eine signifikante Verringerung der kardiopulmonale Leistungsfähigkeit drei Monate nach Infektion, gefolgt von einer Regeneration dieser in den darauffolgenden drei Monaten. COVID-19-Überlebende, welche einen schweren Infektionsverlauf hatten, weisen initial eine deutlich stärkere Verringerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit auf, die sich im Verlauf wieder normalisiert.

2. Einleitung

Am 11. März 2020 rief die *World Health Organization* (WHO) weltweit die bis zum heutigen Tag andauernde COVID19-Pandemie aus.¹ COVID-19 ist die Abkürzung für *corona virus disease 2019* (ICD U07.1) und charakterisiert ein Krankheitsbild, welches durch das *severe acute respiratory syndrome associated coronavirus type 2* (SARS-CoV2) ausgelöst wird. SARS-CoV2 wurde das erste Mal im November 2019 in Wuhan, China entdeckt und führte bisher zu weltweit mehr als 278 Mio. Erkrankungen an COVID19 und 5,4 Mio. Todesfällen (Stand: 5.1.2022).² Das Virus gehört zur heterogenen Familie der Coronaviren aus der u.a. SARS-CoV und MERS-CoV bekannt und zu unterscheiden sind: SARS-CoV wurde 2002 entdeckt und löst die Erkrankung *severe acute respiratory syndrome* (SARS) aus³⁻⁷ und MERS-CoV wurde 2012 im Mittleren Osten entdeckt und löst die Erkrankung *Middle East respiratory syndrome* (MERS) aus.⁸

COVID-19 ist eine Multiorgan-Krankheit, die ein breites Spektrum an Manifestationen umfasst und dementsprechend eine Vielzahl an Symptomen auslösen kann.⁹ Der Verlauf der Erkrankung an COVID-19 kann von einem asymptomatischen Verlauf über Pneumonien bis hin zum letalen Verlauf stark variieren. Der überwiegende Teil der Erkrankten von >80% weist einen milden oder asymptomatischen Verlauf auf, während es bei circa 1,8% der bestätigten COVID-19-Erkrankungen meist über eine respiratorische Insuffizienz zu einem letalen Verlauf kommt (Deutschland, Stand 23.11.2021).¹⁰ Zu den häufigsten Symptomen zählen Fieber, trockener Husten, Schnupfen und Geruchs- oder Geschmacksverlust,¹¹ in Bildgebungen der Lunge fallen regelmäßig diffuse Milchglasinfiltrate auf.¹² Die Zeit bis zur Resolution der Symptome hängt maßgeblich von der Schwere der Infektion ab und dauert bei einem milden Verlauf durchschnittlich zwei Wochen.¹³

Trotzdem berichten viele Patienten noch Wochen und Monate nach der Infektion mit SARS-CoV2 von unterschiedlichen Symptomen, die anhalten, phasenweise vorhanden sind oder auch neu auftreten.¹⁴ Wenn diese anhaltenden Beschwerden länger als vier Wochen nach Infektion bestehen bleiben, spricht man von Long-COVID oder postakuten Folgen von COVID-19 (*engl.: postacute sequelae of COVID-19* (PASC)), wenn die Beschwerden länger als zwölf Wochen nach Infektion bestehen, spricht man vom Post-COVID-Syndrom.¹⁵ *Long-COVID/PACS* ist laut einem systematischem Rückblick bei mehr als 50% der COVID-19-Überlebenden zu finden,¹⁶ während das *Post-COVID-Syndrom* bei circa 15% der COVID-19-Überlebenden beobachtet wird.¹⁷ Die Prävalenz für das *Post-COVID-Syndrom* ist zwar bei schweren Verläufen häufiger,¹⁸ kann aber grundsätzlich auch nach leichten Verläufen auftreten.¹⁹ Dabei kann das *Post-COVID-Syndrom* zu kardiovaskulären, neurologischen, pneumologischen, muskuloskelettalen, mentalen oder anderen Beeinträchtigungen

führen,^{15,20} wobei die am häufigsten berichteten Symptome u.a. Fatigue, Dyspnoe und anhaltende Leistungseinschränkungen sind.^{14,21-23} Da sich trotzdem noch kein klares und einheitliches Krankheitsbild ableiten lässt und die genauen Krankheitsmechanismen aktuell nur unzureichend verstanden sind, ist u.a. die Leistungsfähigkeit nach COVID-19 Gegenstand aktueller Forschung.¹⁰

Obwohl es mittlerweile einige Studien zur generellen Leistungsfähigkeit (meist gemessen per 6-Minuten-Gehtest (6MWT)) und auch Lungenfunktion bei COVID-19-Überlebenden gibt,^{16,20,21,24-29} empfiehlt die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) in ihrer S1-Leitlinie zu Post-COVID/Long-COVID an dieser Stelle eine kardiopulmonale Leistungsdiagnostik per Spiroergometrie (CPET).⁹ Ein Auszug der bisher existierenden Studien, welche CPET bei COVID-19-Überlebenden durchgeführt haben, ist in Tabelle 1 aufgeführt. Hier werden neben den Autoren der jeweiligen Studie (Autor) die Anzahl an untersuchten COVID-19-Überlebenden (N), die Zeitspanne zwischen Infektion und durchgeführter CPET und die durchschnittlich gemessenen Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle $V_{O_{2,AT}}$ und bei Ausbelastung $V_{O_{2,max}}$ in Prozent vom erwarteten Sollwert angegeben. Die CPET wurde je nach Studie mittels Laufband oder Fahrradergometer durchgeführt.

Autor	N	Ø Tage nach Infektion(SD)	Ø $V_{O_{2,max}}$ (SD) [% predicted]	Ø $V_{O_{2,AT}}$ (SD) [% predicted]
Jahn et al. (2022) ¹²	35	90(ND)	82(16)	ND
Barbagelata et al. (2021) ³⁰	200	80(21)	91(19)	63(6)
Clavario et al. (2021) ³¹	200	107(ND)	85(ND)	ND
Mohr et al. (2021) ³²	10	Ca. 125	73(ND)	ND
Alba et al. (2021) ³³	18	258(ND)	86(ND)	ND
Baratto et al. (2021) ³⁴	18	Time of discharge	59(32)	ND
Gao et al. (2021) ³⁵	10	30 (ND)	66(11)	48(6)
Rinaldo et al. (2021) ³⁶	75	97(26)	83(15)	54(11)
Singh et al. (2021) ³⁷	10	330(30)	70(11)	ND
Skjorten et al. (2021) ³⁸	156	113(30)	89(17)	52(12)
Raman et al. (2021) ²⁶	58	Ca. 37(ND)	81(23)	41(ND)

Tabelle 1: Literaturübersicht der Studien mit CPET bei COVID-19-Überlebenden. CPET wurde mittels Fahrradergometer, Laufband oder invasiver CPET durchgeführt. Dargestellt ist die Anzahl an Studienteilnehmern (N), die durchschnittlich vergangenen Tage nach Infektion bis zur Untersuchung und die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme bei Ausbelastung und an der anaeroben Schwelle in Prozent vom berechneten Sollwert. Sollwertberechnung variiert von Studie zu Studie

In allen aufgeführten Studien wird von einer Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit berichtet, was sich mit den berichteten Werten der durchschnittlichen maximalen Sauerstoffaufnahme $V_{O_{2,max}}$ deckt, welche alle deutlich unter 100% liegen (siehe Tabelle 1).

2.1 Forschungslücke und Ziel der Arbeit

Bei Durchsicht der aktuellen Literatur finden sich mehrere Forschungslücken: Erstens ist die Datenlage bezüglich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von COVID-19-Überlebenden immer noch von unzureichendem Umfang, vor allem bezogen auf die Daten von Patienten mit schwerem Infektionsverlauf.¹² Zweitens fällt auf, dass es nur zwei Studien mit insgesamt 28 Teilnehmenden gibt, welche COVID-19-Überlebende in einem größeren Abstand von >120 Tagen zur initialen Infektion per CPET untersuchen^{33,37} und keine Studie, welche durch zwei getrennte Untersuchungszeitpunkte den Verlauf der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach COVID-19 abbildet. Drittens gibt es fast keine Daten über einen Einfluss der Schwere der Infektion mit SARS-CoV2 auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. In einigen der o.g. Studien wird das Patientenkollektiv in Gruppen unterteilt, welche miteinander verglichen werden: Drei Studien vergleichen Teilnehmende basierend auf pathologischen oder normalen Werten für $V_{O_{2,max}}$,^{12,31,36} zwei Studien basierend auf vorhandener Dyspnoe^{30,38} und eine Studie basierend auf initial intensivmedizinischer Betreuung.³⁸ Nur letztere bildet folglich einen Vergleich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit basierend auf der initialen Schwere der Infektion mit SARS-CoV2 ab.

Ziel dieser Arbeit ist es folglich, die Datenlage zur Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von COVID-19-Überlebenden zu erweitern und den Verlauf dieser nach Erkrankung zu untersuchen. Außerdem wird der potentielle Einfluss von unterschiedlichen Infektionsverläufen auf diese Leistungsfähigkeit betrachtet.

In der hier vorliegenden Untersuchung werden COVID-19-Überlebende im Rahmen einer Studie drei und sechs Monate nach Infektionsbeginn mittels CPET untersucht und entsprechend der Schwere des jeweiligen Infektionsverlaufes in zwei Gruppen unterteilt. Anschließend werden vier verschiedene Aspekte beleuchtet: Zunächst werden die gemessenen Parameter der CPET mit Referenzwerten aus der Literatur verglichen. Anschließend werden die Veränderungen der Leistungsfähigkeit zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten betrachtet. Zum Schluss folgt ein Vergleich der Leistungsfähigkeit und der Veränderung der Leistungsfähigkeit zwischen den beiden Gruppen.

3. Material und Methoden

Sämtliche Materialien für die Erhebung der Daten stammen aus der Facharztpraxis für Kardiologie und Lungenheilkunde von Herrn Professor Franzen (MVZ Institut Franzen, Berrenrather Str. 296, 50937 Köln, Deutschland). Die Wartung aller beteiligten Geräte erfolgt hier regelmäßig gemäß EN62353.

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie über den Verlauf der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach durchgemachter SARS-CoV2 Infektion. Die Teilnehmenden werden an zwei Zeitpunkten mittels Spiroergometrie untersucht: drei Monate (M3) und sechs Monate (M6) nach gesicherter Infektion mit SARS-CoV2. Der Moment der gesicherten Infektion ist das Datum der positiven PCR-Testung auf den Virus. Es wird angestrebt die beiden Untersuchungszeitpunkte M3 und M6 möglichst exakt 90 (M3) bzw. 180 (M6) Tage nach Infektion durchzuführen, der zeitliche Spielraum um diese Zeitpunkte beträgt ± 40 Tage. Die Untersuchung an beiden Zeitpunkten beinhaltet neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Spiroergometrie inklusive Analyse der Blutgasparameter.

3.1.1. Ethikkommission und Studienregister

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der *Ärztammer Nordrhein* am 15. Februar 2021 begutachtet und erhielt ein positives Votum. Sie ist ebenfalls im öffentlich zugänglichen Studienregister des *Deutschen Register Klinischer Studien* (DRKS) unter der Nummer DRKS00023834 registriert.

3.1.2. Anonymisierung patientenbezogener Daten

Alle für diese Studie verwendeten Daten wurden in der Praxis Franzen für die weitere Auswertung anonymisiert. Hierfür wurden die Namen aller Teilnehmenden mit individuellen Identifikationsnummern (ID) ersetzt. Eine Liste, welche die IDs mit den Eigennamen in Verbindung setzt, wird in der Praxis unter sorgfältigem Verschluss unbefugter Personen geführt.

3.1.3. Patientenrekrutierung

Alle Studienteilnehmende sind Patienten aus der Praxis Franzen und wurden vor Ort im Zeitraum von Dezember 2020 bis Mai 2021 rekrutiert. Hierfür fand zunächst eine sorgfältige Aufklärung über Sinn, Ablauf und Zweck dieser Studie durch Professor Franzen statt. Daraufhin wurde den Teilnehmenden ausreichend Zeit für eine Entscheidung über Zu- oder Absage eingeräumt. Eingeschlossen wurden Frauen und Männer zwischen 18–80 Jahren mit nachgewiesener Infektion mit SARS-CoV2 (per PCR) innerhalb der letzten drei Monate sowie mündlicher und schriftlicher unterzeichneter Einwilligungserklärung. Von der Studie

ausgeschlossen wurden Männer und Frauen außerhalb der o.g. Altersspanne, Leistungssportler, jene mit akuter Infektion der Atemwege oder anderem akuten Krankheitsgeschehen, jene mit chronischen Erkrankungen, welche die körperliche Belastung verbieten oder die Belastbarkeit a priori signifikant reduzieren würden, jene mit Herz- oder Lungentransplantationen, jene mit stattgefundenen thromboembolischen Ereignissen in Herz oder Lunge, jene welche sich mit SARS-CoV2 zum zweiten Mal infiziert hatten, Schwangere, Stillende und Menschen mit mangelnden Deutschkenntnissen.

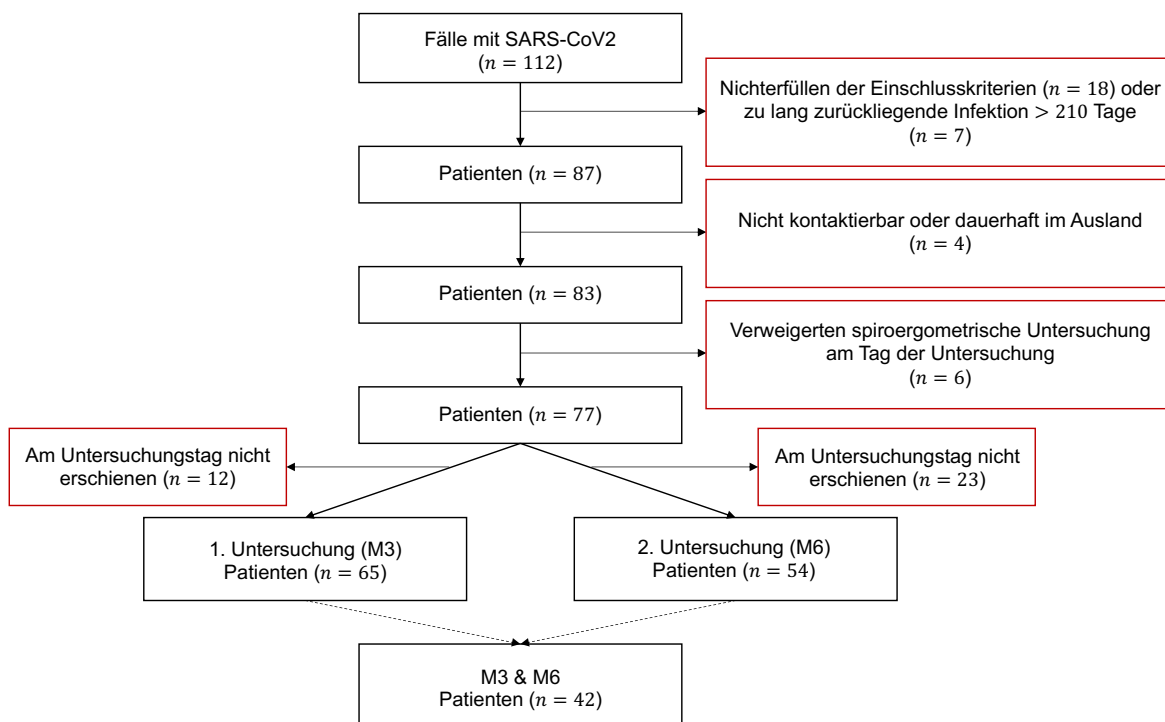


Abbildung 1: Flowchart der Rekrutierung der Studienteilnehmenden

3.1.4. Gruppeneinteilung

Die Teilnehmenden dieser Studie werden je nach Symptomatik während der Infektion mit SARS-CoV2 in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 beinhaltet all jene, die während der Infektion asymptomatisch waren oder nur eine milde Symptomatik aufwiesen. Zur milden Symptomatik zählen geringe Allgemeinsymptome wie Husten, leichte Glieder- und Kopfschmerzen, Geschmacks- und Geruchsstörungen und subjektiver Luftnot (keine klinische Relevanz). Zur Gruppe 2 gehören die Teilnehmenden sobald diese von Bettlägerigkeit, oder Bewusstseinsstrübung berichten oder eine Sauerstoffpflichtigkeit bzw. eine stationäre Behandlung vorgelegen hat. Der scharfe Trennungparameter zwischen den Gruppen 1 und 2 ist die Bettlägerigkeit.

3.2 Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik

Die Spiroergometrie (CPET) dient der differenzierten kardiopulmonalen Leistungsdiagnostik, bei der unter körperlicher Belastung der Gasaustausch kontinuierlich gemessen wird, um Rückschlüsse über die individuelle pulmonale, kardiovaskuläre, neuropsychologische und muskuloskelettale Leistungsfähigkeit zu gewinnen.³⁹ Der Nutzen besteht darin, eine potentielle Verminderung der Leistungsfähigkeit zu detektieren und die zugrunde liegenden Ursachen aufzudecken.⁴⁰ Zwei Untersuchungsmethoden finden bei der CPET hauptsächlich Anwendung: das Fahrradergometer und das Laufband. Es gibt, neben anderen, vor allem drei wichtige Vorteile des Fahrradergometer gegenüber dem Laufband: bei sitzendem Patient ist die Durchführung einer Blutgasanalyse sowie Blutdruckmessung deutlich einfacher, die Reduzierung der Leistungsfähigkeit bei Übergewicht wird bei sitzendem Patienten vermindert und es gibt deutlich mehr Studien, welche diese Methode verwenden.^{40,41} In der Studie zu der vorliegenden Arbeit wird dementsprechend CPET per Fahrradergometer durchgeführt.

3.2.1. Erhobene Parameter

Zu den Parametern, die bei der CPET zur Detektion von Leistungseinschränkungen erhoben werden gehörten u.a. die maximale Sauerstoffaufnahme $V_{O_{2,max}}$, also die Sauerstoffaufnahme bei Ausbelastung, und die anaerobe Schwelle (*engl.: anaerobic threshold (AT)*).⁴⁰ Die $V_{O_{2,max}}$ hat einen starken Literaturhintergrund und eignet sich deshalb besonders gut für einen Vergleich mit Referenzwerten der Literatur. Allerdings ist dieser Parameter nicht nur abhängig von der Motivation der Teilnehmenden, bis zum Punkt der maximalen Belastung zu gehen, sondern erfährt u.a. bei Übergewicht und körperlicher Dekonditionierung eine signifikante Beeinträchtigung.^{40,41} Die AT hingegen ist motivationsunabhängig, wird von den meisten Patienten bei CPET erreicht und ist gegenüber Übergewicht und Dekonditionierung robuster.⁴¹ Die AT verweist in diesem Zusammenhang auf die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ausgedrückt in Prozent vom für den Patienten individuell berechneten Wert für die maximale Sauerstoffaufnahme, kurz $V_{O_{2,AT}}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_{2,max}}}$].⁴¹ Die AT wird per V-Slope-Methode bestimmt. In dieser Arbeit wird die amerikanische Nomenklatur der AT verwendet. Dies entspricht im deutschsprachigen Raum der ersten ventilatorischen Schwelle VT1.⁴² Nachteil hierbei ist, dass teilweise erhebliche Fehler bei der automatischen Auswertungen durch die Software-Programme auftreten können, die eine manuelle Korrektur mit einer erhöhten Interobserver-Variabilität erforderlich machen (persönliche Erfahrung von Herrn Prof. Franzen). Dementsprechend wird zusätzlich ein dritter Parameter betrachtet: die Sauerstoffaufnahme im Moment, an dem die respiratorische Austauschrate (RER) gleich 1 ist. Dieser Zeitpunkt ist durch die breath-to-breath Atemgasanalyse genau bestimmbar und dadurch reproduzierbar. Die Sauerstoffaufnahme bei RER=1 wird auch hier in Prozent der berechneten maximalen Sauerstoffaufnahme angegeben: $V_{O_{2,RER1}}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_{2,max}}}$].

Da diese Studie untersucht, in wie fern COVID-19-Überlebende in ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, liegt der Fokus im Folgenden auf der maximalen Sauerstoffaufnahme $V_{O_{2,max}}$, der Sauerstoffaufnahme bei RER=1 $V_{O_{2,RER1}}$ und der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle $V_{O_{2,AT}}$, alle ausgedrückt in Prozent vom berechneten Sollwert für $V_{O_{2,max}}$.

3.2.2. Durchführung der Spiroergometrie

Die Untersuchung mittels Spiroergometrie wird in der Praxis Prof. Franzen auf einem Fahrradergometer der *ergoline GmbH* (Lindenstr. 5, 72457 Bitz, Deutschland), Modell *ec 5000* (Baujahr 2016) durchgeführt. Die Hardware zur Analyse der Atemgase ist der *PowerCube-Ergo* und stammt von der *Ganshorn Medizin Electronic GmbH* (Industriestr. 5-8, 97618 Niederlauer, Deutschland). Eine Kalibrierung wird täglich durchgeführt. Die Zusammensetzung des Gases zur Kalibrierung ist 5 Vol% CO_2 , 16 Vol% O_2 ; 79 Vol% N_2 . Die verwendete Software für die Analyse der Daten heißt *custo diagnostics* (Version 4.6.19) und stammt von der *custo med GmbH* (Maria-Merian-Str. 6, 85521 Ottobrunn, Deutschland).

Die Untersuchung erfolgt bei ATPS-Bedingungen in Anlehnung an den *Standard of Procedures* (SOP) des *Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.* (DZHK) von 2015 für Spiroergometrie.⁴³ Nach

entsprechender Aufklärung werden zunächst kapilläre Blutgase aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmt. Anschließend wird der Patient/die Patientin auf das Fahrradergometer in korrekter Sattelhöhe gesetzt und mit Elektroden für ein 12-Kanal-EKG sowie einer Atemmaske zur instanten Erfassung der Atemgase versorgt. Nach einer 5-minütigen Ruhephase erfolgt eine Belastung gemäß Rampenprotokoll (Start bei 50 Watt, Steigerung von 15 Watt/min) bis zur Ausbelastung unter kontinuierlicher Registrierung des EKGs und der Atemgase (O_2 und CO_2). Zum Zeitpunkt der Maximalbelastung wird eine weitere Blutgasanalyse aus dem



Abbildung 2: Arbeitsplatz für die spirometrische Untersuchung in der Praxis Prof. Franzen

hyperämisierten Ohrläppchen des Patienten durchgeführt. Die Untersuchung endet fünf Minuten nach Abschluss der Belastung.

Aus den Ergebnissen der CPET werden für die vorliegende Arbeit die Parameter *maximale Sauerstoffaufnahme* ($V_{O_{2,max}}$), *Sauerstoffaufnahme bei RER=1* ($V_{O_{2,RER1}}$) und *Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle* ($V_{O_{2,AT}}$) jeweils in [ml/min] verwendet. Der Moment der anaeroben Schwelle wird mittels V-Slope-Methode definiert⁴² und für $V_{O_{2,RER1}}$ gilt der Moment, an dem der RER = 1 ist. Werte für $V_{O_{2,max}}$ wurden dann als gültig übernommen, wenn der RER > 1,05 und der Laktatwert im Moment des Abbruchs > 4 mmol/l betrug.⁴⁰ Um einen vergleichbareren Wert zu erhalten, wird für jeden Teilnehmer individuell ein Sollwert für $V_{O_{2,max}}$ (Sollwert $_{V_{O_{2,max}}}$) gemäß Gläser *et al.*⁴⁴ errechnet und die gemessene $V_{O_{2,max}}$, $V_{O_{2,RER1}}$ und $V_{O_{2,AT}}$ in Prozent von diesem errechnetem Sollwert $_{V_{O_{2,max}}}$ angegeben. Darüber hinaus wird für jeden Teilnehmenden die Änderung der individuellen Werte von $V_{O_{2,max}}$, $V_{O_{2,RER1}}$ und $V_{O_{2,AT}}$ von M3 zu M6 berechnet und in Form von $\Delta V_{O_{2,max}}$, $\Delta V_{O_{2,RER1}}$ bzw. $\Delta V_{O_{2,AT}}$ angegeben.

3.2.3. Referenzwerte aus der Literatur

Die Auswahl der richtigen Referenzwerte für die betrachteten Parameter in der CPET ist entscheidend für eine korrekte Interpretation der Ergebnisse. Die Literatur wird ausschließlich auf Referenzwerte für den Parameter $V_{O_{2,max}}$ durchsucht, da die Datenlage für die anderen beiden Parameter zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch nicht ausreichend erscheint. Grundsätzlich sollten Referenzwerte aus der Literatur auf Populationen mit möglichst großer Ähnlichkeit zu dem eigenen Studienkollektiv und darüber hinaus auf gleichen CPET-Protokollen basieren.⁴¹ In der Literatur existieren einige Studien mit erstellten Gleichungen zur Berechnung des individuellen Sollwerts für $V_{O_{2,max}}$, basierend auf Patientenkollektiven aus unterschiedlichen Ländern. Eine Auswahl dieser Studien ist in Tabelle 2 aufgeführt:

Autor	Erscheinungs- jahr	N (Frauen)	Land	Untersuchungsmethode
<i>Hansen et al.</i> ⁴⁵	1984	77(0)	USA	Fahrradergometer
<i>Jones et al.</i> ⁴⁶	1985	100 (50)	Kanada	Fahrradergometer
<i>Itoh et al.</i> ⁴⁷	1990	99 (27)	Japan	ND
<i>Fairbairn et al.</i> ⁴⁸	1994	231(120)	ND	Fahrradergometer
<i>Inbar et al.</i> ⁴⁹	1994	1424 (0)	Israel	Laufband
<i>Neder et al.</i> ⁵⁰	1999	120(60)	Brasilien	Fahrradergometer
<i>Ong et al.</i> ⁵¹	2002	95 (47)	China	Fahrradergometer
<i>Koch et al. (SHIP-Studie)</i> ⁵²	2009	534 (281)	Deutschland	Fahrradergometer
<i>Gläser et al. (SHIP-Studie)</i> ⁴⁴	2010	1203 (626)	Deutschland	Fahrradergometer

Schneider, J ⁵³	2013	7380 (3331)	Worldwide	Laufband/Fahrrad
Myers et al. (FRIEND-Register) ⁵⁴	2017	7783	USA	Laufband
de Souza et al. (FRIEND-Register) ⁵⁵	2018	7617	USA	Laufband/Fahrrad

Tabelle 2: Literaturübersicht der Studien zur Berechnung einer Gleichung zur Referenzwertbestimmung für $V_{O_{2,max}}$

Bei Durchschau der Studien aus Tabelle 2 fallen einige Besonderheiten auf. Die berechnete Gleichung von Inbar *et al.* basiert ausschließlich auf Daten von Männern, von denen bis zu 27% Raucher sind und die teilweise aus ländlicher Umgebung mit einem höheren täglichen Aktivitätslevel stammen.⁴⁹ Myers *et al.* und de Souza *et al.* erhielten Daten für ihre Studien aus dem *Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database* (FRIEND-Register), welches aus Daten der US-Bevölkerung besteht und beide Protokolle, Laufband und Cycloergometer, einschließt.⁵⁶ Schneider *et al.* haben die Daten von 18 Studien aus verschiedenen Ländern und einem Zeitraum von circa 40 Jahren per Regressionsanalyse ausgewertet.⁵³

Insgesamt sind von den in Tabelle 2 gelisteten Studien die Referenzwerte, welche auf der *Study of Health in Pomerania* (SHIP) basieren für unsere Studie am relevantesten, da es sich hier um das einzige Patientenkollektiv aus Deutschland handelt. Zwei Veröffentlichungen haben basierend auf der SHIP-Studie Gleichungen vor die Sollwertberechnung aufgestellt. Die Gleichung von Gläser *et al.*⁴⁴ ist hierbei aus zwei Gründen jener von Koch *et al.*⁵² vorzuziehen: Erstens erfolgt bei Gläser *et al.*⁴⁴ kein Ausschluss von u.a. Rauchern, was mehr unserem eigenen Patientenkollektiv entspricht und zweitens wird die Gleichung von Gläser *et al.*⁴⁴ noch vor der Gleichung von Hansen *et al.*⁴⁵ für den Vergleich bei westlichen Populationen ausdrücklich empfohlen.⁵⁷ Die berechneten Sollwerte für $V_{O_{2,max}}$ unterscheiden sich bei den Gleichungen von Gläser *et al.*⁴⁴ und Hansen *et al.*⁴⁵ um 0.119 L/min, womit diese beiden Gleichungen bezogen auf den Rest aus Tabelle 2 am nächsten beieinander liegen.⁵⁸

Die Formel zur Berechnung der individuellen Sollwerte für $V_{O_{2,max}}$ gemäß Gläser *et al.*⁴⁴ lautet wie folgt:

$$V_{O_{2,max};Frauen}[ml/min] = -588 - 11,33 * A + 9,13 * H + 26,88 * W - 0,12 * W^2$$

$$V_{O_{2,max};Männer}[ml/min] = -69 + 1,48 * A + 14,02 * H + 7,44 * W - 233,72 * cs - 0,2256 * A^2$$

Die Formeln für die Berechnung der maximalen Sauerstoffaufnahme basieren auf dem Alter (A) in Jahren, der Körpergröße (H) in cm, dem Körpergewicht (W) in kg und dem aktuellen Raucherstatus (cs), welcher mit 1 kodiert wird bei Rauchern und 0 bei Nicht-Rauchern.

3.2.4. Lower Limit of Normal von $V_{O_2,max}$ und $V_{O_2,AT}$

Das Lower Limit of Normal (LLN) markiert den Punkt, unter dem gemessene Werte als pathologisch angesehen werden. In der Literatur wird der LLN für $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] (LLN_{max}) typischerweise zwischen 80-84% angesetzt.^{41,58,59} Da diese Studie den Referenzwert für $V_{O_2,max}$ entsprechend der Studie von Gläser *et al.*⁴⁴ berechnet, wird zwecks der Reproduzierbarkeit und Einheitlichkeit der Methodik das in selbiger Studie angegebene LLN_{max} verwendet. Dieses liegt bei Männern bei $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] = 73% und bei Frauen bei [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] = 77%.⁴⁴ Das LLN für $V_{O_2,AT}$ (LLN_{AT}) wird in Anlehnung an Gläser *et al.* festgelegt auf LLN_{AT} [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] = 40%.⁴⁴ Für den Parameter $V_{O_2,RER=1}$ wird kein LLN angegeben.

3.3 Blutgasanalyse

Die Untersuchung der Blutgase erfolgt mit dem *epoc Host* (Version 3.35.4) und entsprechenden Chips namens *epoc BGEM* der Firma *epocal, Inc.* (2060 Walkley Rd, Ottawa, ON K1G 3P5, Kanada).

Zur Untersuchung der Blutgase wird den Probanden zweimal kapilläres Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen abgenommen: Einmal vor der Spiroergometrie nach 10-minütiger Ruhezeit im Warteraum der Arztpraxis und das zweite Mal bei Ausbelastung während der Spiroergometrie. Auch hier wird in Anlehnung an den SOP des DZHK von 2015 für die Spiroergometrie verfahren.⁴³ Für die Hyperämisierung wird auf das entsprechende Ohrläppchen für einige Minuten *Kytta Wärmebalsam* der *P&G Health Germany GmbH* (Sulzbacher Str. 40, 65824 Taunus) aufgetragen. Vor der Blutentnahme wird der Balsam sorgfältig entfernt. Aus den Ergebnissen der Blutgasanalyse wurden für die vorliegende Arbeit die Parameter *Laktat*, *Sauerstoffpartialdruck* (pO_2) und *Kohlenstoffdioxidpartialdruck* (pCO_2) verwendet.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software *SPSS Statistics* (Version 28.0.0.0) der Marke *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) der Firma *IBM Inc.*. Sämtliche statistische Berechnungen und Auswertungen wurden in freundlicher Zusammenarbeit und unter Prüfung des *Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik* der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln durchgeführt. Alle metrischen Daten dieser Studie wurden grundsätzlich per Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei angenommener Normalverteilung werden Mittelwertvergleiche mittels t-Test durchgeführt, während bei nicht-parametrischen Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet wird. Je nach Datensatz wird der t-Test für verbundene oder unabhängige Stichproben verwendet. Der Mittelwertvergleich mittels t-Test wird in dieser Studie je nach Fragestellung (siehe

Hypothesenformulierungen) ein- oder zweiseitig durchgeführt. Bei nicht-signifikanten Ergebnissen kann anschließend ein Test auf Nicht-Unterlegenheit durchgeführt werden. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit prüft, ob ein berechneter Mittelwert μ_1 mit einer Sicherheit von 95% oberhalb einer vorher festgelegten unteren Äquivalenzgrenze ε_1 bezüglich des Mittelwerts μ_2 liegt.⁶⁰ Mit dieser Äquivalenzgrenze wird festgehalten, welche Unterschiede als klinisch irrelevant toleriert werden können. Da hier beim Test auf Nicht-Unterlegenheit untersucht wird, ob Gruppe 2 (schwere Symptomatik) nicht schlechter als Gruppe 1 (milde Symptomatik) ist, ist dieser Test immer einseitig.⁶⁰ Rinaldo *et al.* gehen bei Parametern der Lungenfunktion bei pulmonalen Krankheiten von 10% als minimale Grenze für klinisch sichtbare Unterschiede aus,³⁶ während Cooper *et al.* bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme mit einer Variabilität von 10% bei gesunden Probanden rechnen.⁵⁹ Dementsprechend wird die untere Äquivalenzgrenze ε_1 in den folgenden Berechnungen auf $\varepsilon_1 = 10$ Prozentpunkte festgelegt. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit findet in dieser Studie beim Vergleich von $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] mit dem Wert = 100 (siehe 3.4.1) und beim Vergleich von $V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und 2 (siehe 3.4.3). Eine Signifikanz wird in allen Berechnungen ab einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Die Interpretation der Effektstärke erfolgt anhand von dem Parameter d nach Cohen(1988), wobei ein kleiner Effekt bei $|d|=0,2$, ein mittlerer Effekt bei $|d|=0,5$ und ein großer Effekt bei $|d|=0,8$ angenommen wird.⁶¹

3.4.1. Vergleich von $V_{O_2,max}$ mit dem erwarteten Sollwert $_{VO_2max}$

Diese Untersuchung vergleicht den Durchschnitt aller gemessenen Werte für $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] mit dem im Durchschnitt bei Gesunden zu erwartenden Sollwert = 100% jeweils für die Untersuchungszeitpunkte M3 und M6. Die Hypothesenformulierung lautet wie folgt:

$$H_0: \mu \geq 100$$

$$H_1: \mu < 100$$

für

$$\mu = \text{mittlere } V_{O_2,max} [\% \text{ vom Sollwert}_{max}]$$

Bei nicht-signifikantem Ergebnis wird der Test auf Nicht-Unterlegenheit durchgeführt, dessen Hypothesenformulierung wie folgt lautet:

$$H_0 = \mu < 100 - \varepsilon_1$$

$$H_1 = \mu \geq 100 - \varepsilon_1$$

für

$$\mu = \text{mittlere } V_{O_2,max} [\% \text{ vom Sollwert}_{max}]$$

$$\varepsilon_1 = \text{untere Äquivalenzgrenze} = 10 \text{ Prozentpunkte}$$

V_{O2,max} an M3

Zunächst werden alle Fälle des Untersuchungszeitpunkt M3 ausgewählt. Es werden jene Datensätze ausgeschlossen, deren Laktat ≤ 4 mmol/l bei Ausbelastung ist. Die Daten werden dann per Shapiro–Wilk–Test auf Normalverteilung geprüft.⁶² Da Normalverteilung in gegebenem Fall vorliegt, wird dann der t-Test für eine Stichprobe gegen den Grenzwert 100 durchgeführt.

V_{O2,max} an M6

Dann werden alle Fälle des Untersuchungszeitpunkt M6 ausgewählt. Es werden jene ausgeschlossen, deren Laktat ≤ 4 mmol/l bei Ausbelastung ist. Die Daten werden anschließend per Shapiro–Wilk–Test auf Normalverteilung geprüft. Da Normalverteilung in gegebenem Fall vorliegt, wird dann der t-Test für eine Stichprobe gegen den Grenzwert 100 durchgeführt.

3.4.2. Vergleich von V_{O2,AT}, V_{O2,RER1} und V_{O2,max} zwischen M3 und M6

Diese Untersuchung vergleicht die Durchschnitte für die gemessenen Werte von V_{O2,AT} [% vom Sollwert_{V_{O2,max}}], V_{O2,RER1} [% vom Sollwert_{V_{O2,max}}] und V_{O2,max} [% vom Sollwert_{V_{O2,max}}] zwischen den Zeitpunkten M3 und M6. Die Hypothesenformulierung lautet wie folgt:

$$H_0: (\mu_2 - \mu_1) = 0$$

$$H_1: (\mu_2 - \mu_1) \neq 0$$

für

$$\mu_2[\mu_1] = \text{mittlere } V_{O2,AT}/V_{O2,RER1}/V_{O2,max} [\% \text{ vom Sollwert}_{max}] \text{ am Zeitpunkt M6[M3]}$$

Das Vorgehen ist für alle drei Parameter identisch: Zunächst werden alle Fälle ausgewählt, die an den beiden Untersuchungszeitpunkten M3 und M6 spiroergometrische Daten haben. Der Ausschluss von Daten nach Laktat–Wert erfolgt nur bei Betrachtung des Parameters V_{O2,max}. Die Werte für den jeweiligen Parameter werden dann per Shapiro–Wilk–Test auf Normalverteilung geprüft. Da eine Normalverteilung in allen Fällen vorliegt, wird dann ein Mittelwertvergleich mittels t-Test für verbundene Stichproben zwischen den Werten für M3 und M6 durchgeführt. Im Falle eines nicht-signifikanten Unterschieds wird für den Parameter V_{O2,max} zusätzlich ein Test auf Nicht-Unterlegenheit durchgeführt.

3.4.3. Vergleich von $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und 2

Diese Untersuchung vergleicht den Durchschnitt für die gemessenen Werte für $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$], $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] und $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2 jeweils an den Untersuchungszeitpunkten M3 und M6. Die Hypothesenformulierung lautet wie folgt:

$$H_0: \mu_1 \leq \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 > \mu_2$$

für

$$\mu_1[\mu_2] = \text{mittlere } V_{O_2,AT}/V_{O_2,RER1}/V_{O_2,max} [\% \text{ vom Sollwert}_{max}] \text{ für Gruppe 1[2]}$$

Bezüglich des Parameters $V_{O_2,max}$ wird bei nicht-signifikantem Ergebnis der Test auf Nicht-Unterlegenheit durchgeführt, dessen Hypothesenformulierung wie folgt lautet:

$$H_0 = \mu_2 < \mu_1 - \varepsilon_1$$

$$H_1 = \mu_2 \geq \mu_1 - \varepsilon_1$$

für

$$\mu_2[\mu_1] = \text{mittlere } V_{O_2,max} [\% \text{ vom Sollwert}_{max}] \text{ für Gruppe 2[1]}$$

$$\varepsilon_1 = \text{untere Äquivalenzgrenze} = 10 \text{ Prozentpunkte}$$

Das Vorgehen ist für alle drei Parameter und beide Untersuchungszeitpunkte identisch: Zunächst werden die gültigen Fälle eines Parameters und eines Untersuchungszeitpunktes ausgewählt. Der Ausschluss von Daten nach Laktat-Wert erfolgt nur bei Betrachtung des Parameters $V_{O_2,max}$. Die Daten werden dann per Shapiro–Wilk–Test auf Normalverteilung geprüft. Da eine Normalverteilung in allen Fällen vorliegt, wird dann ein Mittelwertvergleich mittels t-Test für unabhängige Stichproben zwischen den Werten für Gruppe 1 und Gruppe 2 durchgeführt. Im Falle eines nicht-signifikanten Unterschieds wird für den Parameter $V_{O_2,max}$ zusätzlich ein Test auf Nicht-Unterlegenheit durchgeführt.

3.4.4. Vergleich von $\Delta V_{O_2,AT}$, $\Delta V_{O_2,RER1}$ und $\Delta V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Diese Untersuchung vergleicht den Durchschnitt der berechneten $\Delta V_{O_2,AT}$, $\Delta V_{O_2,RER1}$ und $\Delta V_{O_2,max}$ zwischen den Gruppen 1 und 2. Die Hypothesenformulierung lautet wie folgt:

$$H_0: \mu_1 \leq \mu_2$$

$$H_1: \mu_1 > \mu_2$$

für

$$\mu_1 [\mu_2] = \text{mittlere } \Delta V_{O_2,AT} / \Delta V_{O_2,RER1} / \Delta V_{O_2,max} [\text{Prozentpunkte}] \text{ für Gruppe 1 [2]}$$

Das Vorgehen ist für alle drei Parameter ähnlich: Es werden zunächst alle Fälle ausgewählt, die an beiden Untersuchungszeitpunkten M3 und M6 spirometrische Daten haben. Der Ausschluss von Daten nach Laktat-Wert wird nur bei Betrachtung des Parameters $\Delta V_{O_2,max}$ gemacht. Die Daten werden anschließend per Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Für die Datensätze aller drei Parameter liegt eine Normalverteilung vor, weshalb daraufhin ein Mittelwertvergleich mittels t-Test für unabhängige Stichproben zwischen Gruppe 1 und 2 für jeden Parameter durchgeführt wird.

3.4.5. Weitere Software

Zur Erstellung dieser Arbeit wird die Software *Word* (Version 16.56) und die Software *PowerPoint* (Version 16.56) der Firma *Microsoft* verwendet. Das benutzte Zitierprogramm ist die Software *EndNoteX9* (Version X9.3.1) der Firma *Clarivate Analytics*.

4. Ergebnisse

Die demographischen und klinischen Eigenschaften des Patientenkollektivs dieser Studie sind dargestellt in Tabelle 3. Insgesamt stellten sich in der Praxis Prof. Franzen im Zeitraum von Dezember 2020 bis Mai 2021 112 Patienten mit stattgehabter SARS-CoV2 Infektion vor. Von diesen 112 Patienten erfüllten 18 nicht die Kriterien für Einschluss in diese Studie und bei sieben Patienten lag die Infektion zu weit in der Vergangenheit, so dass 87 Patienten mit Einwilligungserklärung in die Studie eingeschlossen wurden.

Von den 87 Teilnehmenden waren im weiteren Verlauf vier Personen nicht kontaktierbar oder hielten sich dauerhaft im Ausland auf. Sechs Personen lehnten die spiroergometrische Untersuchung an M3 und M6 aus verschiedenen Gründen ab. Entsprechend wurden Daten von 77 Teilnehmenden über die Untersuchungszeitpunkte M3 und M6 generiert (siehe Abbildung 1). Das mittlere Alter der Teilnehmenden beträgt 46,53 Jahre (SD: 15,59) mit 32 Frauen und 45 Männern. Als Komorbiditäten finden sich innerhalb der Teilnehmenden in drei Fällen Asthma, in 12 Fällen arterielle Hypertonie und in einem Fall diagnostizierter Diabetes mellitus. Alle Teilnehmenden waren bezüglich ihrer Grunderkrankung stabil und medikamentös gut eingestellt. Unter den Teilnehmenden gibt es sechs aktive RaucherInnen und zwei Ex-RaucherInnen.

Von den 77 Teilnehmenden berichten 5 von einem asymptomatischen Infektionsverlauf und 30 Teilnehmende von einer milden Symptomatik ohne Bettlägerigkeit. Diese Personen werden Gruppe 1 zugeteilt (siehe 3.1.4). 47 Teilnehmende berichten von einem schwereren Infektionsverlauf mit Bettlägerigkeit. Von diesen 47 waren 12 Teilnehmende sauerstoffpflichtig: vier waren in stationärer Behandlung und acht wurden auf einer Intensivstation therapiert. Diese 47 Personen werden zu Gruppe 2 gezählt.

Von den 77 Teilnehmenden erschienen 42 zu beiden Untersuchungszeitpunkten, 23 nur an M3 und 12 nur an M6. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen gesicherter Infektion mit SARS-CoV2 und dem erstem Untersuchungszeitpunkt M3 beträgt 94,75 Tage (SD: 26,08), zwischen Infektion und M6 191,91 Tage (SD: 30,35).

Am Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten (M3) lag die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle $V_{O_{2,AT}}$ bei insgesamt 16 Teilnehmenden (Gr.1=4; Gr.2=12) unter 40% des errechneten Sollwerts für $V_{O_{2,max}}$, an M6 lagen nur noch zwei Teilnehmenden darunter. Die maximale Sauerstoffaufnahme $V_{O_{2,max}}$ von 17 Teilnehmenden (Gr.1=5; Gr.2=12) war an M3 unter dem LLN_{max} , an M6 waren es nur noch zwei (Gr.1=1; Gr.2=1). Für die Vergleichbarkeit zu anderen Studien wurde auch die Anzahl jener mit $V_{O_{2,max}} < 80\%$ angegeben.

				Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Demographie	Geschlecht	Gesamt	n	77	30	47
		männlich	n	45	20	25
		weiblich	n	32	10	22
	Alter [Jahre]	Mean (SD)	46,53(15,59)	47,50(16,21)	45,91(15,34)	
	Größe [cm]	Mean (SD)	176(9)	177(8)	175(10)	
	Gewicht [kg]	Mean (SD)	79(16)	78(14)	79(17)	
	BMI [kg/m ²]	Mean (SD)	25,40(4,07)	24,74(3,34)	25,82(4,46)	
Komorbidität	Raucher	Aktuell	n	6	2	4
		Ex-Raucher	n	2	1	1
	Asthma	n	3	2	1	
	Art. Hypertonie	n	12	3	9	
	Diabetes mellitus	n	1	0	1	
Untersuchungen	Anwesenheit	Nur M3	n	23	7	16
		Nur M6	n	12	4	8
		M3 & M6	n	42	19	23
	Tage zwischen Infektion und M3	Mean (SD)	94,75(26,08)	100,19(20,20)	91,13(29,04)	
	Tage zwischen Infektion und M6	Mean (SD)	191,91(30,35)	194,74(38,54)	189,81(22,97)	
	V _{O2,AT} [% vom Sollwert _{VO2max}] < 40	M3	n(total)	16(65)	4(26)	12(39)
		M6	n(total)	2(54)	0(23)	2(31)
	V _{O2,max} [% vom Sollwert _{VO2max}] < 80	M3	n(total)	19(58)	5(25)	14(33)
		M6	n(total)	8(51)	2(23)	6(28)
	V _{O2,max} [% vom Sollwert _{VO2max}] < LLN _{max}	M3	n(total)	17(58)	5(25)	12(33)
M6		n(total)	2(51)	1(23)	1(28)	
Symptomatik während der Infektion	Asymptomatisch	n	5	5	0	
	Husten	n	29	6	23	
	Kopfschmerzen	Leicht	n	18	7	11
		Mittel–Stark	n	10	0	10
	Gliederschmerzen	Leicht	n	24	9	15
		Mittel–Stark	n	16	0	16
	Geschmacks- oder Geruchsstörung	n	24	7	17	
	Fieber	≤ 38°C	n	19	10	9
		> 38°C	n	22	0	22
	Bettlägerigkeit	n	47	0	47	
	Subjektive Luftnot	n	37	6	31	
	Sauerstoffpflichtigkeit	n	12	0	12	
	Bewusstseinstörung	n	15	0	15	
	Behandlungsort	Ambulant	n	65	30	35
Stationär		n	4	0	4	
ICU		n	8	0	8	

Tabelle 3: Demographische Analyse des Patientenkollektivs. Gruppe 1 = milder Verlauf, Gruppe 2 = schwerer Verlauf. LLN_{max}=73% für Frauen und 77% für Männer. Für Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird auch die Anzahl jener mit V_{O2,max} [% vom Sollwert] < 80 angegeben

4.1 Übersicht über die gemessenen Werte

Eine Übersicht über die an den zwei Untersuchungszeitpunkten gemessenen Werte für die verschiedenen Parameter liefert Abbildung 3. An M3 und an M6 kam es aus verschiedenen Gründen zum Ausschluss einiger Werte:

4.1.1. M3

Am Untersuchungszeitpunkt M3 fanden spiroergometrische Untersuchungen von 65 Teilnehmenden statt (siehe Abbildung 1).

Bezüglich des Parameters $V_{O_2, RER1}$ wurden von den Werten dieser 65 Teilnehmenden zwei Messwerte aufgrund eines Softwareproblems nicht gespeichert, so dass an M3 nur die Werte von 63 Teilnehmenden (Gruppe 1: $n = 25$; Gruppe 2: $n = 38$) zur Verfügung stehen.

Bezüglich des Parameters $V_{O_2, max}$ wurden von den Werten dieser 65 Teilnehmenden sieben Messwerte aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen, da der gemessene Laktatwert im Blut bei Abbruch der spiroergometrischen Untersuchung ($Laktat_{Ausbelastung} < 4 \text{ mmol/l}$) betrug. Folglich stehen die Werte von 58 Teilnehmenden zu Verfügung (Gruppe 1: $n = 25$; Gruppe 2: $n = 33$) zur Verfügung stehen.

4.1.2. M6

Am Untersuchungszeitpunkt M6 fanden spiroergometrische Untersuchungen von 54 Teilnehmenden statt (siehe Abbildung 1).

Bezüglich des Parameters $V_{O_2, max}$ wurden von den Werten dieser 54 Teilnehmenden drei Messwerte aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen, da der gemessene Laktatwert im Blut bei Abbruch der spiroergometrischen Untersuchung ($Laktat_{Ausbelastung} < 4 \text{ mmol/l}$) betrug. Folglich stehen für diesen Parameter lediglich die Werte von 51 Teilnehmenden zu Verfügung (Gruppe 1: $n = 23$; Gruppe 2: $n = 28$) zur Verfügung stehen.

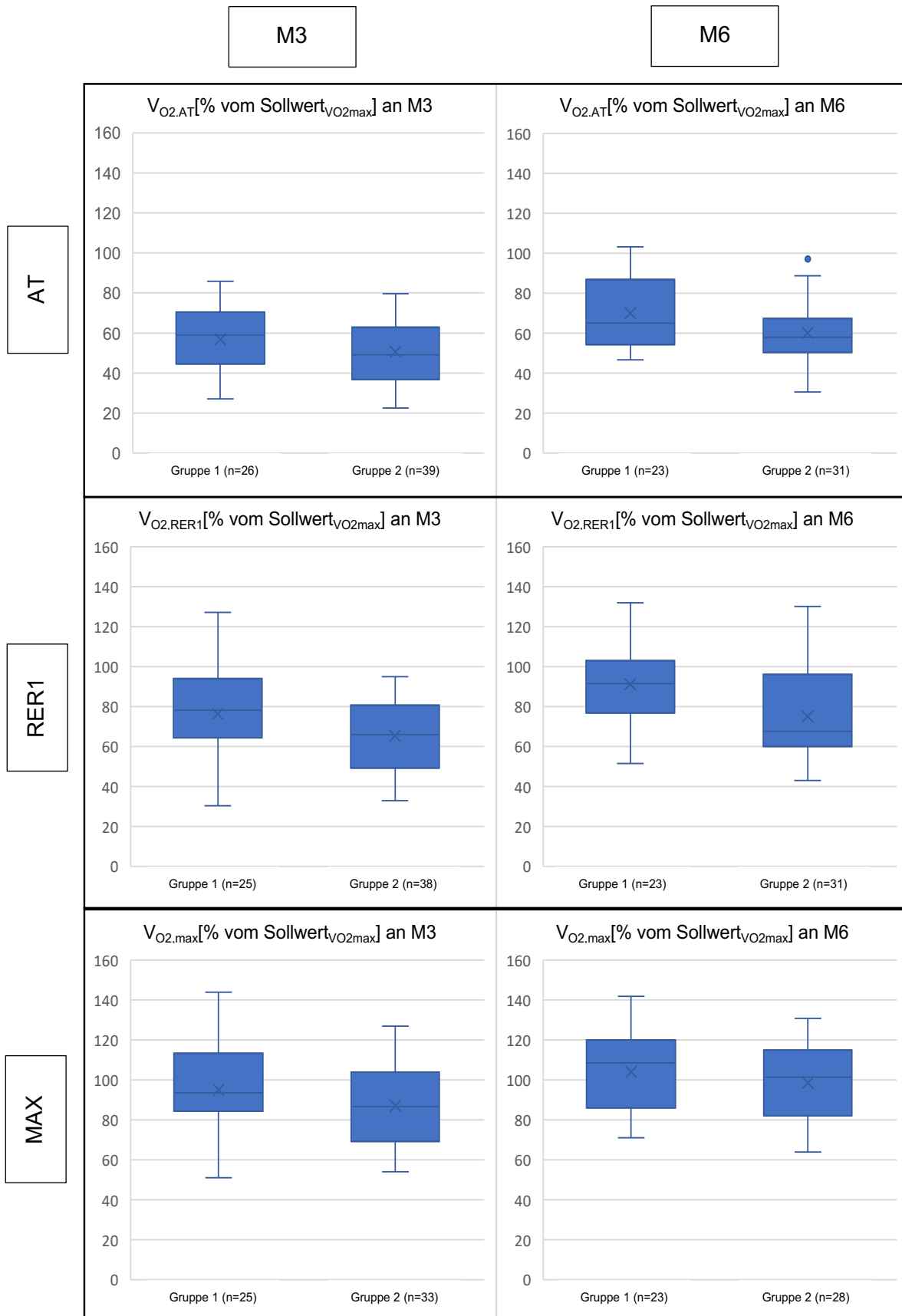


Abbildung 3: Übersicht über die an den beiden Untersuchungszeitpunkten erhobenen Messwerte für die Parameter $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ in [% vom Sollwert $_{VO_2max}$]. Dargestellt sind sechs Felder, wobei jedes Feld für einen der drei Parameter an einem der beiden Untersuchungszeitpunkte steht. Die Ergebnisse sind per Boxplot dargestellt, der Mittelwert ist mittels Kreuz markiert. Eine Tabelle mit den genauen Werten ist im Anhang beigefügt (siehe 6.3).

4.2 Vergleich von $V_{O_2,max}$ mit dem erwarteten Sollwert

4.2.1. M3

Von 65 verfügbaren Werten fließen 58 in diese Mittelwertvergleich mit ein (Ausschluss bei $Laktat_{Ausbelastung} < 4$ mmol/l; siehe 4.1.1). Der Mittelwert von $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt 90.6% (SD 22.1). Es handelt sich um eine signifikante Differenz zum erwarteten Wert von 100% von -9.4 Prozentpunkten (95%-KI [-15.2 – -3.6]), $t(57)=-3.25$, $p_{einseitig}<.001$, $d=-.426$ (siehe Tabelle 4).

Statistik bei einer Stichprobe				
	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	58	90,5975	22,05719	2,89625

t-Test bei einer Stichprobe							
Testwert = 100							
	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p		Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	-3,246	57	<,001	,002	-9,40247	-15,2021	-3,6028

Effektgrößen bei einer Stichprobe					
	Cohen's d	Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3		22,05719	-,426	-,694	-,156
	Hedges' Korrektur	22,35282	-,421	-,684	-,154

Tabelle 4: Vergleich des Mittelwerts der gemessenen V_{O_2max} [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] aller Teilnehmenden nach drei Monaten (M3) mit dem Testwert = 100%

4.2.2. M6

Von 54 verfügbaren Werten fließen 51 in diese Mittelwertvergleich mit ein (Ausschluss bei $Laktat_{Ausbelastung} < 4$ mmol/l; siehe 4.1.2). Der Mittelwert von $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt 101.1% (SD 19.0). Die Differenz zum erwarteten Wert von 100% ist dementsprechend +1.1 Prozentpunkte (95%-KI [-4.2 – 6.5]). Es handelt sich um keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen Werten der Teilnehmenden und dem erwarteten Sollwert, $t(50)=.42$, $p_{einseitig}=.34$, $d=.06$ (siehe Tabelle 5). Bei nicht signifikantem Ergebnis im t-Test folgt der Test auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Wert 100% mit der unteren Äquivalenzgrenze $\varepsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. Die mittlere Differenz sowie das 95%-KI der mittleren Differenz liegen deutlich über der festgelegten unteren Äquivalenzgrenze von

100% – $\varepsilon_1 = 90\%$, entsprechend gilt der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Werte der Studienpopulation gegenüber dem Erwartungswert. (siehe Abbildung 4).

Statistik bei einer Stichprobe

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] an M6	51	101,1214	19,00477	2,66120

Test bei einer Stichprobe

Testwert = 100

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p		Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] an M6	,421	50	,338	,675	1,12143	-4,2237	6,4666

Effektgrößen bei einer Stichprobe

		Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] an M6	Cohen's d	19,00477	,059	-,216	,333
	Hedges' Korrektur	19,29591	,058	-,213	,328

Tabelle 5: Vergleich des Mittelwerts der gemessenen V_{O2max} [% vom Sollwert $_{VO2max}$] aller Teilnehmenden nach sechs Monaten (M6) mit dem Wert = 100%

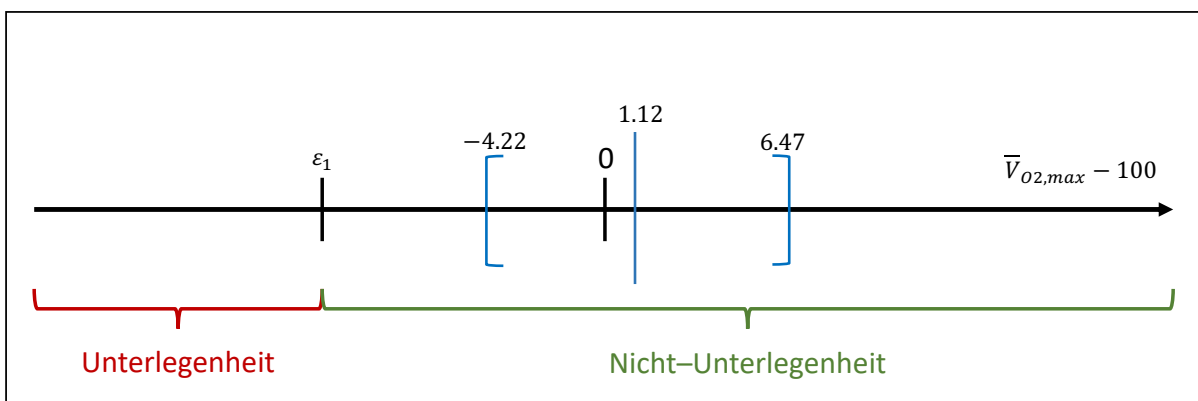


Abbildung 4: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen V_{O2max} [% vom errechnetem Sollwert $_{VO2max}$] und dem erwarteten Wert von 100% nach drei Monaten (M3) mit der unteren Äquivalenzgrenze $\varepsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. In blau aufgetragen findet sich die mittlere Differenz zwischen Durchschnitt der gemessenen V_{O2max} und 100, die blauen Klammern markieren das 95%-Konfidenzintervall der mittleren Differenz.

4.3 Vergleich von $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ zwischen M3 und M6

4.3.1. $V_{O_2,AT}$

Von den 42 Teilnehmenden, welche an beiden Untersuchungszeitpunkten anwesend waren, fließen alle Werte der Teilnehmenden in den Mittelwertvergleich des $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen M3 und M6 bei verbundenen Stichproben mit ein. Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt an M3 53.3% (SD 15.0) und an M6 65.3% (SD 17.5). Damit übertrifft der Durchschnitt von $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] von M6 signifikant den von M3 um 12.0 Prozentpunkte (95%-KI [8.0 – 16.1]), $t(41)=6.02$, $p_{zweiseitig}<.001$, $d=.929$ (siehe Tabelle 6).

Statistik bei gepaarten Stichproben

		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paar 1	$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	53,2860	42	15,01610	2,31704
	$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	65,3475	42	17,47838	2,69697

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

	N	Korrelation	Signifikanz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3 & $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	42	,691	<,001	<,001

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					Signifikanz			
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% KI der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
				Unterer Wert	Oberer Wert				
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	12,06148	12,98040	2,00292	8,0165	16,10645	6,022	41	<,001	<,001

Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten

		Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	Cohen's d	12,98040	,929	1,288	,562
	Hedges' Korrektur	13,10065	,921	1,276	,557

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6)

4.3.2. $V_{O_2,RER1}$

Von den 42 Teilnehmenden, welche an beiden Untersuchungszeitpunkten anwesend waren, fehlen zwei Werte wegen des Softwarefehlers an M3 (siehe 4.1.1). Die entsprechenden Werte von M6 werden entsprechend ausgeschlossen, so dass die Werte von 40 Teilnehmenden in diesen Mittelwertvergleich bei verbundenen Stichproben mit einfließen. Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt an M3 70.2% (SD 20.5) und an M6 82.7% (SD 25.2). Damit übertrifft der Durchschnitt von $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] von M6 signifikant den von M3 um 12.5 Prozentpunkte (95%-KI [6.2 – 18.7]), $t(39)=4.05$, $p_{zweiseitig}<.001$, $d=.64$ (siehe Tabelle 7).

Statistik bei gepaarten Stichproben

		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paar 1	$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	70,1935	40	20,51533	3,24376
	$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	82,6522	40	25,24046	3,99087

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

	N	Korrelation	Signifikanz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p
$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3 & $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	40	,655	<,001	<,001

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					Signifikanz			
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% KI der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
				Unterer Wert	Oberer Wert				
$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	12,45878	19,47861	3,07984	6,22922	18,68834	4,045	39	<,001	<,001

Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten

	Standardisierter Cohen's d	Punktschätzung	95% KI	
			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3				

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6)

4.3.3. $V_{O_2,max}$

Von den 42 Teilnehmenden, welche an beiden Untersuchungszeitpunkten anwesend waren, fließen die Werte von 36 Teilnehmenden in den Mittelwertvergleich des $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen M3 und M6 bei verbundenen Stichproben mit ein (Ausschluss bei $Laktat_{Ausbelastung} < 4$ mmol/l). Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt an M3 92.3% (SD 21.0) und an M6 101.1% (SD 20.1). Damit übertrifft der Durchschnitt von $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] von M6 signifikant den von M3 um 8.8 Prozentpunkte (95%-KI [4.3 – 13.5]), $t(35)=3.91$, $p_{zweiseitig}<.001$, $d=.652$ (siehe Tabelle 8).

Statistik bei gepaarten Stichproben

Paar 1		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
		$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	92,2702	36	21,01920
	$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	101,1285	36	20,09993	3,34999

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

	N	Korrelation	Signifikanz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3 & $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	36	,783	<,001	<,001

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen						Signifikanz		
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% KI der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
				Unterer Wert	Oberer Wert				
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	8,85829	13,58574	2,26429	4,26153	13,45504	3,912	35	<,001	<,001

Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten

	Standardisierer	Punktschätzung	95% KI		
			Unterer Wert	Oberer Wert	
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6 – $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	Cohen's d	13,58574	,652	1,009	,288
	Hedges' Korrektur	13,73350	,645	,998	,285

Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6)

4.4 Vergleich von $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und 2

4.4.1. $V_{O_2,AT}$ an M3

Von 65 verfügbaren Werten fließen alle in diese Mittelwertvergleich mit ein. Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] beträgt für Gruppe 1 56.7% (SD 16.6) und für Gruppe 2 50.6% (SD 14.4). Die Differenz von Gruppe 2 zu Gruppe 1 beträgt dementsprechend 6.1 Prozentpunkte (95%-KI [-1.6 – 13.9]). Es handelt sich um keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $t(63)=1.58$, $p_{\text{einseitig}}=.06$, $d=.401$ (siehe Tabelle 9).

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] an M3	1	26	56,6883	16,60112	3,25575
	2	39	50,5637	14,36619	2,30043

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] an M3	1,582	63	,059	,119	6,12456	3,87175	-1,61253	13,86164

	Cohen's d	Standardisierter	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] an M3		15,29221	,401	-,102	,900
	Hedges' Korrektur	15,47732	,396	-,101	,889

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)

4.4.2. $V_{O_2,RER1}$ an M3

Von 65 verfügbaren Werten fließen 63 in diesen Mittelwertvergleich mit ein (Softwarefehler; siehe 4.1.1). Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] beträgt für Gruppe 1 76.3% (SD 25.7) und für Gruppe 2 65.3% (SD 17.4). Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 signifikant den von Gruppe 2 um 11 Prozentpunkte (95%-KI [.1 – 21.8]), $t(61)=2.18$, $p_{einseitig}=.024$, $d=.521$ (siehe Tabelle 10).

Gruppenstatistiken					
	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	1	25	76,3102	25,71829	5,14366
	2	38	65,3254	17,42876	2,82732

	t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	2,023	61	,024	,047	10,98476	5,42921	,12839	21,84113

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben					
		Standardisierter	Punktschätzung	95% KI	
	Cohen's d			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	Cohen's d	21,08278	,521	,006	1,032
	Hedges' Korrektur	21,34650	,515	,006	1,019

Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)

4.4.3. $V_{O_2,max}$ an M3

Von 65 verfügbaren Werten fließen 58 in diesen Mittelwertvergleich mit ein (Ausschluss bei $Laktat_{Ausbelastung} < 4$ mmol/l; siehe 4.1.1). Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] beträgt für Gruppe 1 95.2% (SD 23.7) und für Gruppe 2 87.1% (SD 20.4). Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 den von Gruppe 2 um ca. 8 Prozentpunkte (95%-KI [-3.6 – 19.6]). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, $t(56)=1.38$, $p_{einseitig}=.086$, $d=.367$ (siehe Tabelle 11). Im darauf folgenden Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen den durchschnittlichen Mittelwerten der Gruppe 1 und 2 zeigt sich, dass das 95%-KI für die Mittelwertdifferenz über die untere Äquivalenzgrenze hinaus geht. Entsprechend gelingt der Test auf Nicht-Unterlegenheit von Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 nicht. (siehe Abbildung 5).

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M3	1	25	95,1628	23,69870	4,73974
	2	33	87,1390	20,41506	3,55381

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M3	1,383	56	,086	,172	8,02373	5,80215	-3,59937	19,64683

	Cohen's d	Standardisierter	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M3		21,88275	,367	-,159	,889
	Hedges' Korrektur	22,18138	,362	-,157	,877

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)

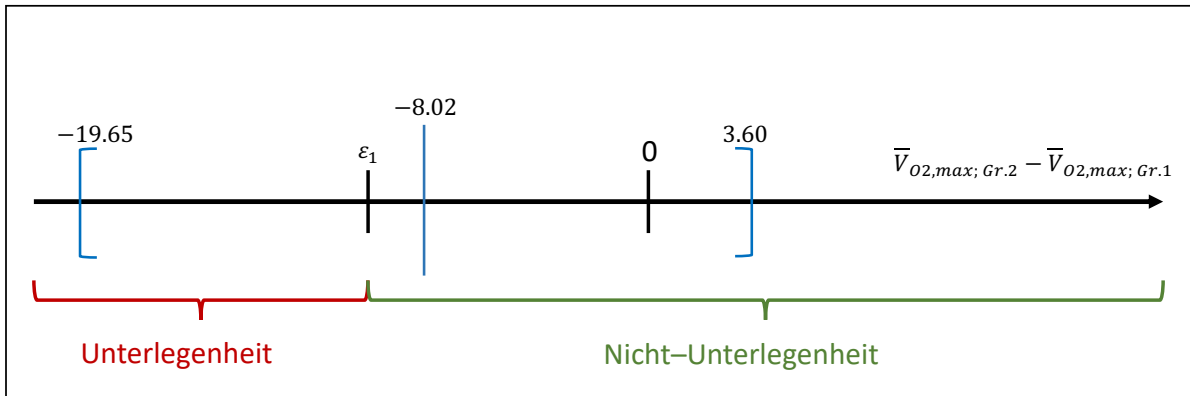


Abbildung 5: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen V_{O2max} [% vom errechnetem Sollwert $_{VO2max}$] für Gruppe 1 und Gruppe 2 nach drei Monaten (M3). Die untere Äquivalenzgrenze beträgt $\varepsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. Der blaue Strich markiert die mittlere Differenz der beiden Durchschnitte der gemessenen V_{O2max} für Gruppe 1 und 2, die blauen Klammern markieren das 95%-Konfidenzintervall der mittleren Differenz.

4.4.4. $V_{O2,AT}$ an M6

Von 54 verfügbaren Werten fließen alle in diesen Mittelwertvergleich mit ein. Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] beträgt für Gruppe 1 70.1% (SD 17.7) und für Gruppe 2 60.1% (SD 14.7). Die Differenz von Gruppe 2 zu Gruppe 1 beträgt dementsprechend 10 Prozentpunkte (95%-KI [1.2 – 18.9]). Es handelt sich um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $t(52)=2.27$, $p_{\text{einseitig}}=.014$, $d=.626$ (siehe Tabelle 12).

Gruppenstatistiken

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] an M3	1	23	70,1171	17,66530	3,68347
	2	31	60,0920	14,70138	2,64045

t-Test für die Mittelwertgleichheit

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO2max}$] an M3	2,274	52	,014	,027	10,02506	4,40940	1,17695	18,87317

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

		Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
VO _{2,AT} [% vom Sollwert _{VO_{2max}}] an M3	Cohen's d	16,02240	,626	,070	1,175
	Hedges' Korrektur	16,25822	,617	,069	1,158

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen VO_{2,AT} [% vom Sollwert_{VO_{2max}}] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6)

4.4.5. VO_{2,RER1} an M6

Von den 54 Teilnehmenden an Untersuchungszeitpunkt M6 fließen alle gemessenen Werte für VO_{2,RER1} [% vom Sollwert_{VO_{2max}}] in den Mittelwertvergleich zwischen Gruppe 1 und 2 mit ein (siehe 4.1.2). Der Mittelwert der gemessenen Werte für VO_{2,RER1} [% vom Sollwert_{VO_{2max}}] beträgt für Gruppe 1 91.3% (SD 23.2) und für Gruppe 2 75% (SD 21.3). Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 signifikant den von Gruppe 2 um ca. 16.3 Prozentpunkte (95%-KI [4.0 – 28.4]), t(52)=2.67, p_{einseitig}=.005, d=.735 (siehe Tabelle 13).

Gruppenstatistiken

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VO _{2,RER1} [% vom Sollwert _{VO_{2max}}] an M6	1	23	91,2801	23,16230	4,82967
	2	31	75,0425	21,26473	3,81926

t-Test für die Mittelwertgleichheit

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
VO _{2,RER1} [% vom Sollwert _{VO_{2max}}] an M6	2,671	52	,005	,010	16,23761	6,07852	4,04017	28,43505

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

		Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
VO _{2,RER1} [% vom Sollwert _{VO_{2max}}] an M6	Cohen's d	22,08745	,735	,174	1,289
	Hedges' Korrektur	22,41253	,724	,172	1,271

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen VO_{2,RER1} [% vom Sollwert_{VO_{2max}}] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6)

4.4.6. $V_{O_2,max}$ an M6

Von 54 verfügbaren Werten fließen 51 in diesen Mittelwertvergleich mit ein (Ausschluss bei $Laktat_{Ausbelastung} < 4$ mmol/l; siehe 4.1.2). Der Mittelwert der gemessenen Werte für $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] beträgt für Gruppe 1 104,2% (SD 20) und für Gruppe 2 98,6% (SD 18). Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 den von Gruppe 2 um ca. 5,4 Prozentpunkte (95%-KI [-5,2 – 16,3]). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, $t(49)=1,033$, $p_{einseitig}=.153$, $d=.291$ (siehe Tabelle 14). Im darauf folgenden Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen den durchschnittlichen Mittelwerten der Gruppe 1 und 2 zeigt sich, dass das 95%-KI für die Mittelwertdifferenz über die untere Äquivalenzgrenze hinaus geht. Entsprechend gelingt der Test auf Nicht-Unterlegenheit von Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 nicht. (siehe Abbildung 6).

Gruppenstatistiken

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M6	1	23	104,1518	19,97071	4,16418
	2	28	98,6322	18,15582	3,43113

t-Test für die Mittelwertgleichheit

	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M6	1,033	49	,153	,307	5,51968	5,34461	-5,22071	16,26007

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

	Standardisierter Cohen's d	Punktschätzung	95% KI		
			Unterer Wert	Oberer Wert	
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] an M6	Cohen's d	18,99213	,291	-,265	,844
	Hedges' Korrektur	19,28914	,286	-,261	,831

Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6)

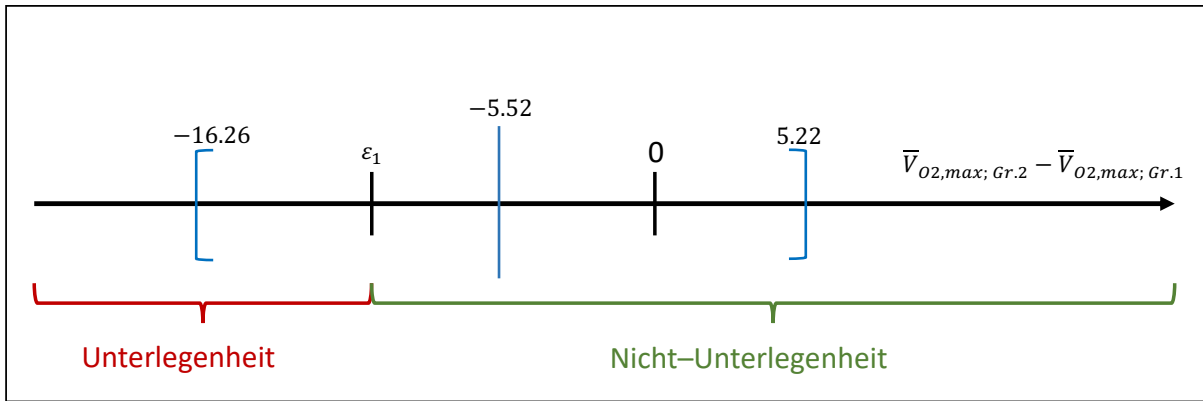


Abbildung 6: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom errechnetem Sollwert $_{VO_2max}$] für Gruppe 1 und Gruppe 2 nach sechs Monaten (M6). Die untere Äquivalenzgrenze beträgt $\epsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. Der blaue Strich markiert die mittlere Differenz der beiden Durchschnitte der gemessenen $V_{O_2,max}$ für Gruppe 1 und 2, die blauen Klammern markieren das 95%-Konfidenzintervall der mittleren Differenz.

4.5 Vergleich von $\Delta V_{O_2,AT}$ und $\Delta V_{O_2,max}$ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

4.5.1. $\Delta V_{O_2,AT}$

Es fließen die Werte von 42 Teilnehmenden in diesen Mittelwertvergleich (siehe 4.3.1). In Tabelle 15 werden die Mittelwerte für $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] für die Untersuchungszeitpunkte und beiden Gruppen sowie die daraus resultierende mittlere Änderung über den Verlauf der beiden Untersuchungen: $\Delta V_{O_2,AT}$ [Prozentpunkte] dargestellt.

Gruppe		$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	$\Delta V_{O_2,AT}$ [Prozentpunkte]
1	Mittelwert	56,4958	71,2589	14,7630
	N	19	19	19
	Std.-Abweichung	16,57344	18,22537	12,82582
2	Mittelwert	50,6345	60,4642	9,8297
	N	23	23	23
	Std.-Abweichung	13,38781	15,57077	12,95774

Tabelle 15: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2,AT}$ nach drei Monaten M3 und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2,AT}$

Der Mittelwert von $\Delta V_{O_2,AT}$ [Prozentpunkte] beträgt 14.8 Prozentpunkte (SD 12.8) für Gruppe 1 und 9.8 Prozentpunkte (SD 13) für Gruppe 2. Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 den von Gruppe 2 um ca. 5 Prozentpunkte (95%-KI [-3.1 – 13.0]). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $t(40)=1.23$, $p_{\text{einseitig}}=.112$, $d=.382$ (siehe Tabelle 16).

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]	1	19	14,7630	12,82582	2,94245
	2	23	9,8297	12,95774	2,70188

	t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]	1,234	40	,112	,225	4,93330	3,99875	-3,14849	13,01508

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

	Cohen's d	Standardisierter	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]		12,89854	,382	-,233	,993
	Hedges' Korrektur	13,14686	,375	-,229	,975

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2, AT}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

4.5.2. $\Delta V_{O_2, RER1}$

Es fließen die Werte von 40 Teilnehmenden in diesen Mittelwertvergleich (siehe 4.3.2). In Tabelle 17 werden die Mittelwerte für $V_{O_2, RER1}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2max}}$] für die Untersuchungszeitpunkte und beiden Gruppen sowie die daraus resultierende mittlere Änderung über den Verlauf der beiden Untersuchungen: $\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte] dargestellt.

Gruppe		$V_{O_2, RER1}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2max}}$] an M3	$V_{O_2, RER1}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2max}}$] an M6	$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]
1	Mittelwert	75,1622	92,3481	17,1859
	N	18	18	18
	Std.-Abweichung	22,69601	25,64450	16,29938
2	Mittelwert	66,1281	74,7193	8,5912
	N	22	22	22
	Std.-Abweichung	18,06001	22,45589	21,32465

Tabelle 17: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2, AT}$ nach drei Monaten (M3) und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2, AT}$

Der Mittelwert von $\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte] beträgt 17.2 Prozentpunkte (SD 16.3) für Gruppe 1 und 8.6 Prozentpunkte (SD 21.3) für Gruppe 2. Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 den von Gruppe 2 um 8.6 Prozentpunkte (95%-KI [-3.8 – 21]). Es gab keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $t(38)=1.41$, $p_{\text{einseitig}}=.084$, $d=.447$ (siehe Tabelle 18).

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]	1	18	17,1859	16,29938	3,84180
	2	22	8,5912	21,32465	4,54643

	t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	T	df	Signifikanz			Differenz für Standardfehler	95% KI der Differenz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p	Mittlere Differenz		Unterer Wert	Oberer Wert
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]	1,406	38	,084	,168	8,59468	6,11470	-3,78387	20,97324

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

		95% KI			
		Standardisierter	Punktschätzung	Unterer Wert	Oberer Wert
$\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte]		19,23944	,447	-,187	1,075
		19,62987	,438	-,183	1,053

Tabelle 18: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2, RER1}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

4.5.3. $\Delta V_{O_2, max}$

Es fließen die Werte von 36 Teilnehmenden in den Mittelwertvergleich von $V_{O_2, max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2, max}}$] zwischen M3 und M6 mit ein (siehe 4.3.3). In Tabelle 19 werden die Mittelwerte für $V_{O_2, max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2, max}}$] für die Untersuchungszeitpunkte und beiden Gruppen dargestellt, sowie die daraus resultierende mittlere Änderung über den Verlauf der beiden Untersuchungen: $\Delta V_{O_2, max}$ [Prozentpunkte].

Gruppe		$V_{O_2, max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2, max}}$] an M3	$V_{O_2, max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2, max}}$] an M6	$\Delta V_{O_2, max}$ [Prozentpunkte]
1	Mittelwert	93,4916	103,4914	9,9998
	N	19	19	19
	Std.-Abweichung	21,10883	21,10623	10,95528
2	Mittelwert	90,9051	98,4875	7,5824
	N	17	17	17
	Std.-Abweichung	21,48068	19,19810	16,29278

Tabelle 19: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2, max}$ nach drei Monaten (M3) und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2, max}$

Der Mittelwert von $\Delta V_{O_2, \max}$ [Prozentpunkte] beträgt 10 Prozentpunkte (SD 11) für Gruppe 1 und 7.6 Prozentpunkte (SD 16.3) für Gruppe 2. Damit übertrifft der Durchschnitt von Gruppe 1 den von Gruppe 2 um 2.4 Prozentpunkte (95%-KI [-6.9 – 11.7]). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $t(34)=.527$, $p_{\text{einseitig}}=.301$, $d=.176$ (siehe Tabelle 20).

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
$\Delta V_{O_2, \max}$ [Prozentpunkte]	1	19	9,9998	10,95528	2,51331
	2	17	7,5824	16,29278	3,95158

	t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	Signifikanz						95% KI der Differenz	
	T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Diff. Std.-fehler	Unterer Wert	Oberer Wert
$\Delta V_{O_2, \max}$ [Prozentpunkte]	,527	34	,301	,601	2,41740	4,58309	-6,89655	11,73136

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben

		Standardisierer	Punktschätzung	95% KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
				$\Delta V_{O_2, \max}$ [Prozentpunkte]	Cohen's d
	Hedges' Korrektur	14,04043	,172	-,470	,812

Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2, \max}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

5. Diskussion

Ziel der Dissertation ist die Evaluierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach überstandener COVID-19-Erkrankung. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 77 Patienten mit einer gesicherten Erstinfektion für eine spiroergometrische Leistungsdiagnostik (CPET) drei und sechs Monate nach Erkrankung eingeschlossen. Die hier erhobenen Daten der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, bei RER=1 und bei Ausbelastung auf dem Fahrradergometer zeigen eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit drei Monate nach überstandener COVID-19 Erkrankung, welche nach insgesamt sechs Monaten nicht mehr nachweisbar ist. Es wird auch gezeigt, dass eine deutliche Unterlegenheit der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei COVID-19-Überlebenden mit schwerem Verlauf gegenüber jenen mit leichtem Verlauf vorliegt.

5.1 Verringerung der kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nach COVID-19

Entsprechend der Studie von Gläser *et al.*⁴⁴ kann man bei gesunden Personen aus Deutschland im Schnitt ein $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $_{V_{O_2,max}}$] = 100% erwarten (siehe 3.2.3). Die signifikante Verminderung der maximalen Sauerstoffaufnahme in unserer Studie drei Monate nach COVID-19 Erkrankung deckt sich mit den Ergebnissen von Skjørten *et al.* und Barabgelata *et al.*^{30,38} Diese Verminderung ist drei Monate später, also insgesamt sechs Monate nach COVID-19 nicht mehr nachweisbar. Im Gegenteil, die durchschnittliche $V_{O_2,max}$ ist gegenüber des zu erwartenden Wertes von 100% im Rahmen der Äquivalenzgrenze von zehn Prozentpunkten nicht unterlegen. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in einer binären Betrachtung der Werte für $V_{O_2,max}$ wieder: nach drei Monaten weisen 17 von 58 (29%) Teilnehmenden einen pathologischen Wert unter dem LLN auf, während es nach sechs Monaten nur noch zwei von 51 (4%) Teilnehmenden sind. Die hier festgestellte Verbesserung der Leistungsfähigkeit sechs Monate nach COVID-19 gegenüber drei Monate nach COVID-19 ist für alle drei Parameter, $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ signifikant (siehe 4.3).

Gründe für eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme sind vielfältig und reichen von respiratorischen und kardiovaskulären Limitierungen über periphere Muskelschwäche bis hin zur generellen Dekonditionierung von Patienten.⁴⁰ In Zusammenschau der aktuellen Literatur mit CPET bei COVID-19-Überlebenden ergeben sich speziell für COVID-19 drei übergeordnete Bereiche, die in Verbindung mit der Leistungsreduktion bei COVID-19-Überlebenden gebracht werden: Einschränkungen der Ventilation und Respiration, verminderte Muskelleistung und periphere Auffälligkeiten (bspw. Anämie-bedingte Sauerstoffarmut im Blut oder verminderte Sauerstoffextraktion in der Peripherie):^{34,38}

Zum Thema Ventilation finden sich innerhalb der Studien mit CPET (siehe Tabelle 1) nur bei Raman *et al.* Abnormitäten in den Parametern der Spirometrie (FVC und FEV₁), während der

Rest hier keine signifikante Beeinträchtigung nachweisen kann.²⁶ Eine signifikante Reduktion der Diffusionskapazität wird hingegen von mehreren Studien berichtet.^{12,31,32,35,36,38} An dieser Stelle stellt sich auch die Frage nach der Effizienz der Ventilation bei COVID-19-Überlebenden, von welcher bekannt ist, dass sie bei einigen kardiopulmonalen Erkrankungen verändert sein kann.^{63,64} Hier fanden die Studien von *Singh et al.*³⁷ bei COVID-19-Überlebenden eine verringerte ventilatorische Effizienz, während *Skjørten et al.*³⁸ und *Barbagelata et al.*³⁰ vor allem Hyperventilation und dysfunktionale Atemmuster bei Belastung detektierten, welche als hauptsächlicher Grund für die eingeschränkte Leistungsfähigkeit in Frage kommen. Damit deckungsgleich, wird Hyperventilation während der Belastung als maßgebliche Ursache für Einschränkungen in der Leistung von *Motiejunaite et al.* berichtet.⁶⁵ Vermuteter Ursprung dieser Hyperventilation ist u.a. eine erhöhte Chemosensitivität im Nachgang von COVID-19.^{34,65}

Ein weiterer häufig angesprochener Bereich bei der Ursachenfindung für die kardiopulmonale Leistungseinschränkung nach COVID-19 sind periphere Auffälligkeiten, die durch COVID-19 auftreten können. Einige Studien berichten diesbezüglich von einer verringerter Sauerstoffextraktion in der Peripherie.^{31,33,34,37} Obwohl Anämie kein klassisches Symptom bei COVID-19 ist, wird häufig von einem reduzierten Hämoglobinwert berichtet.⁶⁶ *Baratto et al.* gehen von einem verminderten Sauerstoffangebot für die Muskulatur aus, basierend auf der Kombination von Anämie-bedingter Hypoxie im Blut und gleichzeitig verringerter Sauerstoffextraktion in der Peripherie.³⁴ Da das gesamte Patientenkollektiv dieser Studie im Krankenhaus behandelt wurde, könnten myopathische Veränderungen der Muskulatur durch eine Steroidtherapie oder aber durch die direkten myopathischen Folgen von SARS-CoV2-Infiltration in die Muskulatur entstanden sein.^{34,67,68} Im Gegensatz zu *Baratto et al.*, berichten *Singh et al.* über ein Patientenkollektiv ohne Anämie und ohne Hospitalisierung und begründen die auch hier festgestellte verringerte Sauerstoffextraktion vor allem mit einer reduzierten Sauerstoffdiffusion in der peripheren Mikrozirkulation.³⁷

Die aktuell am häufigsten in der Literatur aufgeführte Begründung für die Leistungseinschränkung bei COVID-19-Überlebenden ist eine Dekonditionierung der Muskulatur.^{26,31,36,38} *Rinaldo et al.* gehen hier von einem Einfluss von der Höhe der viralen Last in der Muskulatur und der Länge der Bettruhe während der Infektion mit SARS-CoV2 aus.³⁶ *Raman et al.* gehen von einer Muskelatrophie, bedingt durch einen langen katabolischen Zustand bei schwerer Erkrankung aus,²⁶ während *Skjørten et al.* Immobilisation während und nach der Erkrankung als Grund für muskuläre Dekonditionierung sieht.³⁸ *Clavario et al.* betonen zusätzlich zur krankheitsbedingten Bettruhe Steroidmyopathie als mögliche Ursache für Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.³¹ Letzteres gilt entsprechend nur für Patienten mit Hospitalisierung und Steroidtherapie während COVID-19.

Obwohl ein tendenzieller Rückgang mancher Befunde nach COVID-19 im zeitlichen Verlauf bekannt ist,⁶⁹ gibt es unseres Wissens nach zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Berichte über den zeitlichen Verlauf der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach COVID-19. Unser Ergebnis über eine Erholung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit auf Normalzustand innerhalb von sechs Monaten steht konträr zu den Ergebnissen aus den einzigen beiden Studien, welche CPET mehr als 120 Tage nach Infektion mit SARS-CoV2 durchführten.^{33,37}

5.2 Einfluss der Schwere der initialen Infektion mit SARS-CoV2 auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit

Nachdem eine Verringerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit drei Monate nach Infektion sowie eine signifikante Erholung dieser im Verlauf von sechs Monaten nachgewiesen ist, wird ein etwaiger Einfluss der Schwere der COVID-19-Erkrankung auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit betrachtet. Hierfür wurden die Ergebnisse der CPET aus Gruppe 1 (milder Verlauf) mit denen aus Gruppe 2 (schwerer Verlauf) verglichen.

Am Untersuchungszeitpunkt M3 besteht nur bei dem Parameter $V_{O_2,RER1}$ ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2, während für die beiden Parameter $V_{O_2,AT}$ und $V_{O_2,max}$ ein signifikanter Unterschied knapp nicht mehr nachweisbar ist ($p=.059$; $p=.086$). Am Untersuchungszeitpunkt M6 ist für die Parameter für $V_{O_2,AT}$ und $V_{O_2,RER1}$ ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 nachweisbar, während eine solche Signifikanz bzgl. $V_{O_2,max}$ abermals nicht nachweisbar ist ($p=.153$). Bei graphischer Darstellung des Mittelwertunterschieds von $V_{O_2,max}$ ist eine tendenzielle Unterlegenheit von Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 zu erahnen (M3: siehe Abbildung 5; M6: siehe Abbildung 6), weshalb die Vermutung entsteht, dass eine mögliche Signifikanz aufgrund zu kleiner Teilnehmerzahl verborgen bleibt.

Es stellt sich zunächst die Frage, weshalb ein signifikanter Unterschied bei $V_{O_2,AT}$ und $V_{O_2,RER1}$ nicht aber bei $V_{O_2,max}$ nachweisbar ist. Der Grund dafür könnte sein, dass der Parameter $V_{O_2,max}$ stark von der Compliance und Motivation der Patienten abhängt, während $V_{O_2,AT}$ und $V_{O_2,RER1}$ unabhängig davon ist.⁴¹ So erreichte fast jeder der Teilnehmenden bei der hier durchgeführten CPET die anaerobe Schwelle und überschritt mit dem RER den Wert 1, während es unwahrscheinlich ist, dass ebenso alle Teilnehmenden die CPET bis zur absoluten eigenen Leistungsgrenze durchgeführt haben. Folglich ist es möglich, dass sich die Parameter $V_{O_2,AT}$ und $V_{O_2,RER1}$ besser für einen Vergleich eignen, als es bei $V_{O_2,max}$ der Fall ist.

Dann stellt sich die Frage, woran es liegen könnte, dass Patienten mit schwererem Verlauf von COVID-19 eine stärkere Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit erfahren. Hierzu gibt es Studien in der Literatur, die ebenfalls berichten, dass ein schwererer

Infektionsverlauf zu größeren Einschränkungen führen kann.^{24,69,70} In den Studien mit CPET nach COVID-19 finden sich mehrere, die das untersuchte Kollektiv von COVID-19-Überlebenden in Gruppen aufteilen und miteinander vergleichen: drei Studien vergleichen Teilnehmende mit verringerter $V_{O_2,max}$ mit denen, die normale Werte für $V_{O_2,max}$ zeigen,^{12,31,36} in zwei Studien findet ein Vergleich basierend auf vorhandener Dyspnoe statt^{30,38} und in einer Studie werden ICU vs. non-ICU-treated Patienten verglichen.³⁸ Da in der vorliegenden Arbeit eine Unterteilung anhand der Schwere der initialen Infektion stattfindet, ist der Vergleich von ICU und non-ICU von besonderer Bedeutung: *Skjørtén et al.* berichten hier ebenfalls von einer signifikant niedrigeren Leistungsfähigkeit bei Teilnehmenden mit initial schwerem Verlauf (ICU) gegenüber Teilnehmenden mit milderem Verlauf (non-ICU).³⁸ Möglicher Grund hierfür könnten die v.a. bei schweren Verläufen von COVID-19 vorherrschend beobachteten Lungenpathologien sein, welche von diffusen Alveolarschäden über Immuzellenthrombosen bis hin zu einer Endothelitis reichen.^{71,72}

5.3 Einfluss der Schwere der initialen Infektion mit SARS-CoV2 auf den Verlauf der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit

Bei der ausgeprägten Verringerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei COVID-19-Überlebenden aus Gruppe 2 (schwerer Verlauf) und auch nachgewiesen signifikanter Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf nach COVID-19, stellte sich die Frage, ob die Schwere der initialen Infektion mit SARS-CoV-2 auch Einfluss auf die Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit hat. Dementsprechend wird zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 verglichen, wie sich die durchschnittliche Veränderung der Parameter ($V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten unterscheidet. Für keinen der Parameter $\Delta V_{O_2,AT}$, $\Delta V_{O_2,RER1}$ und $\Delta V_{O_2,max}$ ist hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen ($p=.112$; $p=.084$; $p=.301$). Da sich bspw. $V_{O_2,RER1}$ bei Gruppe 1 (milde Symptomatik) um durchschnittlich $\Delta V_{O_2,RER1}=17,2$ Prozentpunkte verbesserte und $V_{O_2,RER1}$ bei Gruppe 2 (schwere Symptomatik) nur um durchschnittlich $\Delta V_{O_2,RER1}=8,6$ Prozentpunkte, bleibt auch hier die Vermutung, dass eine eventuell vorhandene Signifikanz mangels ausreichender Teilnehmerzahl nicht nachweisbar war.

Die Bevorzugung von Werten der anaeroben Schwelle und bei $RER=1$ wurde bereits im vorigen Kapitel begründet (siehe 5.2). Die zu unterstellende deutliche Verbesserung von Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2, kann viele Gründe haben. Zum einen erleiden hauptsächlich COVID-19 Patienten mit schweren Verläufen schwerwiegende Pathologien u.a. der Lunge,^{71,72} welche a priori mehr Zeit bis zur vollständigen Restitution benötigen. Zum anderen ist zu erwarten, dass COVID-19-Überlebende mit milden Verläufen schneller in den Alltag

zurückkehren, wodurch sich das kardiopulmonale Leistungssystem schneller an das ursprüngliche Belastungsniveaus adaptiert.

5.4 Fazit

Zusammenfassend wird in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass COVID-19-Überlebende drei Monate nach Infektion eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit aufweisen, welche sich im Verlauf von weiteren drei Monaten wieder auf Normalniveau erholt. Darüber hinaus geht aus den Ergebnissen hervor, dass ein schwererer Verlauf von COVID-19 zu signifikant stärkerer Verringerung der Leistungsfähigkeit führt als ein milder Verlauf.

5.5 Grenzen dieser Arbeit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive Beobachtungsstudie und weist daher einige Limitierungen auf, von denen im Folgenden die Wichtigsten besprochen werden. Zunächst ist die Repräsentativität des untersuchten Patientenkollektivs nicht gegeben, u.a. weil hauptsächlich symptomatische Patienten ärztlichen Rat aufsuchen, weshalb asymptomatische Patienten und andere Subgruppen unterrepräsentiert sind. Folglich können aus dieser Arbeit nur bedingt Rückschlüsse auf andere COVID-19-Überlebende gezogen werden. Darüber hinaus ist das Kriterium ‚Bettlägerigkeit‘, auf dem die Aufteilung in Gruppen basiert, subjektiv und nur schwer objektiv bestimmbar, was die Trennschärfe der Gruppen beeinträchtigt. Es lagen weiterhin leider keine Basiswerte von vor einer Infektion mit SARS-CoV2 vor, so dass eine genauere, individuelle Entwicklung einzelner Parameter nicht vollzogen werden konnte.

Es braucht weitere Untersuchungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach COVID-19 mit größeren, repräsentativeren Patientenkollektiven und idealerweise mit individuellen Basiswerten von vor der Infektion. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen jedoch hoffen, dass auch bei schweren Verläufen eine vollständige Wiederherstellung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit möglich bzw. wahrscheinlich ist.

Literaturverzeichnis

1. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J* 2020; **97**(1144): 110-6.
2. Organization WH. COVID-19 Weekly Epidemiological Update (28 December 2021). 2021 (accessed 5. January 2022).
3. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 2003; **78**(12): 81-3.
4. Acute respiratory syndrome. China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; **78**(11): 73-4.
5. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; **362**(9380): 263-70.
6. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; **361**(9366): 1319-25.
7. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1 (accessed 5 January 2022)
8. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020; **52**(5): jrm00063.
9. Koczulla A, Ankermann T, Behrends U, et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. 2021 (accessed AWMF-Register Nr. 020/027)
10. Institut RK. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 26.11.2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=9F80E891502B7317AF000D7E0DC028E3.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText6 (accessed 7 January 2022)
11. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 (accessed 6 January 2022)
12. Jahn K, Sava M, Sommer G, et al. Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. *Eur Respir J* 2022; **59**(1).
13. UpToDate, McIntosh KM. COVID-19: Clinical features. 1 December 2021. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features#H1615019290> (accessed 7 January 2022)
14. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021; **6**(9).
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; **27**(4): 601-15.
16. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Network Open* 2021; **4**(10): e2128568-e.
17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; **27**(4): 626-31.
18. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2021; **21**(10): 1373-82.
19. Reuken PA, Scherag A, Stallmach A. Postcoronavirus Disease Chronic Fatigue Is Frequent and Not Only Restricted to Hospitalized Patients. *Crit Care Med* 2021; **49**(10): e1052-e3.
20. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021; **49**(6): 1163-86.
21. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; **397**(10270): 220-32.

22. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama* 2020; **324**(6): 603-5.
23. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol* 2021; **93**(3): 1242-3.
24. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory research* 2020; **21**(1): 163.
25. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med* 2020; **174**: 106197.
26. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021; **31**: 100683.
27. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* 2021; **76**(4): 402-4.
28. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; **76**(4): 399-401.
29. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respiratory research* 2020; **21**(1): 276.
30. Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Med Clin (Barc)* 2021.
31. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol* 2021; **340**: 113-8.
32. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med* 2021; **16**(1): 732.
33. Alba GA, Ziehr DR, Rouvina JN, et al. Exercise performance in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection compared to patients with unexplained dyspnea. *EClinicalMedicine* 2021; **39**: 101066.
34. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of Applied Physiology* 2021; **130**(5): 1470-8.
35. Gao Y, Chen R, Geng Q, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2021; **57**(1).
36. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 2021; **58**(2).
37. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest* 2021; **161**(1): 54-63.
38. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J* 2021; **58**(2).
39. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 2007; **83**(985): 675-82.
40. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review* 2019; **28**(154): 180101.
41. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; **167**(2): 211-77.
42. Westhoff M, Rühle KH, Greiwing A, et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-)Schwellen. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; **138**(06): 275-80.
43. Herz-Kreislauf-Krankheiten DZf. DZHK-SOP-K-07 Spiroergometrie V1.1. 2015.

44. Gläser S, Koch B, Ittermann T, et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**(4): 469-76.
45. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted Values for Clinical Exercise Testing. *American Review of Respiratory Disease* 1984; **129**(2P2): S49-S55.
46. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**(5): 700-8.
47. Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990; **81**(1 Suppl): li31-7.
48. Fairbairn MS, Blackie SP, McElvaney NG, Wiggs BR, Paré PD, Pardy RL. Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults. *Chest* 1994; **105**(5): 1365-9.
49. Inbar O, Oren A, Scheinowitz M, Rotstein A, Dlin R, Casaburi R. Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20- to 70-yr-old men. *Medicine and science in sports and exercise* 1994; **26**: 538-46.
50. Neder JA, Nery LE, Castelo A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999; **14**(6): 1304-13.
51. Ong KC, Loo CM, Ong YY, Chan SP, Earnest A, Saw SM. Predictive values for cardiopulmonary exercise testing in sedentary Chinese adults. *Respirology* 2002; **7**(3): 225-31.
52. Koch B, Schäper C, Ittermann T, et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009; **33**(2): 389-97.
53. Schneider J. Age dependency of oxygen uptake and related parameters in exercise testing: an expert opinion on reference values suitable for adults. *Lung* 2013; **191**(5): 449-58.
54. Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A Reference Equation for Normal Standards for VO₂ Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). *Prog Cardiovasc Dis* 2017; **60**(1): 21-9.
55. de Souza ESCG, Kaminsky LA, Arena R, et al. A reference equation for maximal aerobic power for treadmill and cycle ergometer exercise testing: Analysis from the FRIEND registry. *Eur J Prev Cardiol* 2018; **25**(7): 742-50.
56. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured With Cardiopulmonary Exercise Testing Using Cycle Ergometry: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) Registry. *Mayo Clin Proc* 2017; **92**(2): 228-33.
57. Sietsema K, Sue D, Stringer W, Ward S. Wasserman & Whipp's Principles of Exercise Testing and Interpretation. In: Zinner S, Fischer A, eds. Sixth Edition ed: Wolters Kluwer; 2020: 160-7.
58. Sietsema K, Sue D, Stringer W, Ward S. Wasserman & Whipp's Principles of Exercise Testing and Interpretation. In: Zinner S, Fischer A, eds. Wasserman & Whipp's Principles of Exercise Testing and Interpretation. Sixth Edition ed: Wolters Kluwer; 2021: 166.
59. Cooper CB, Storer TW. Exercise Testing and Interpretation: A Practical Approach. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
60. Wellek S, Blettner M. Klinische Studien zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit. *Dtsch Arztebl International* 2012; **109**(41) %U <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=131629> (8 October 12, 2012): 674-9.
61. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. ed. Hillsdale, NJ [u.a.]: Erlbaum; 1988.
62. Razali N, Wah Y. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal* 2 (1): 21–33. 2011.
63. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(3): 299-309.
64. Phillips DB, Collins S, Stickland MK. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol* 2020; **11**: 659.

65. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol* 2020; **11**: 614590.
66. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020; **99**(7): 1421-8.
67. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol (1985)* 2020; **129**(4): 864-7.
68. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. Last Word on Viewpoint: The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol (1985)* 2020; **129**(4): 872.
69. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J* 2020.
70. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal* 2020; **55**(6): 2001217.
71. O'Donnell JS, Peyvandi F, Martin-Loeches I. Pulmonary immuno-thrombosis in COVID-19 ARDS pathogenesis. *Intensive Care Med* 2021; **47**(8): 899-902.
72. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**(7): e437-e45.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Rekrutierung der Studienteilnehmenden	15
Abbildung 2: Arbeitsplatz für die spiroergometrische Untersuchung in der Praxis Prof. Franzen	17
Abbildung 3: Übersicht über die an den beiden Untersuchungszeitpunkten erhobenen Messwerte für die Parameter $V_{O_2,AT}$, $V_{O_2,RER1}$ und $V_{O_2,max}$ in [% vom Sollwert $_{VO_2max}$]. Dargestellt sind sechs Felder, wobei jedes Feld für einen der drei Parameter an einem der beiden Untersuchungszeitpunkte steht. Die Ergebnisse sind per Boxplot dargestellt, der Mittelwert ist mittels Kreuz markiert. Eine Tabelle mit den genauen Werten ist im Anhang beigefügt (siehe 6.3).	28
Abbildung 4: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom errechnetem Sollwert $_{VO_2max}$] und dem erwarteten Wert von 100% nach drei Monaten (M3) mit der unteren Äquivalenzgrenze $\epsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. In blau aufgetragen findet sich die mittlere Differenz zwischen Durchschnitt der gemessenen $V_{O_2,max}$ und 100, die blauen Klammern markieren das 95%–Konfidenzintervall der mittleren Differenz.	30
Abbildung 5: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom errechnetem Sollwert $_{VO_2max}$] für Gruppe 1 und Gruppe 2 nach drei Monaten (M3). Die untere Äquivalenzgrenze beträgt $\epsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. Der blaue Strich markiert die mittlere Differenz der beiden Durchschnitte der gemessenen $V_{O_2,max}$ für Gruppe 1 und 2, die blauen Klammern markieren das 95%–Konfidenzintervall der mittleren Differenz.	37
Abbildung 6: Test auf Nicht-Unterlegenheit zwischen dem Durchschnitt der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom errechnetem Sollwert $_{VO_2max}$] für Gruppe 1 und Gruppe 2 nach sechs Monaten (M6). Die untere Äquivalenzgrenze beträgt $\epsilon_1 = 10$ Prozentpunkte. Der blaue Strich markiert die mittlere Differenz der beiden Durchschnitte der gemessenen $V_{O_2,max}$ für Gruppe 1 und 2, die blauen Klammern markieren das 95%–Konfidenzintervall der mittleren Differenz.	40

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturübersicht der Studien mit CPET bei COVID-19-Überlebenden. CPET wurde mittels Fahrradergometer, Laufband oder invasiver CPET durchgeführt. Dargestellt ist die Anzahl an Studienteilnehmern (N), die durchschnittlich vergangenen Tage nach Infektion bis zur Untersuchung und die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme bei Ausbelastung und an der anaeroben Schwelle in Prozent vom berechneten Sollwert. Sollwertberechnung variiert von Studie zu Studie	12
---	----

Tabelle 2: Literaturübersicht der Studien zur Berechnung einer Gleichung zur Referenzwertbestimmung für $V_{O_2,max}$	19
Tabelle 3: Demographische Analyse des Patientenkollektivs. Gruppe 1 = milder Verlauf, Gruppe 2 = schwerer Verlauf. $LLN_{max}=73\%$ für Frauen und 77% für Männer. Für Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird auch die Anzahl jener mit $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert] < 80 angegeben	26
Tabelle 4: Vergleich des Mittelwerts der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] aller Teilnehmenden nach drei Monaten (M3) mit dem Testwert = 100%	29
Tabelle 5: Vergleich des Mittelwerts der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] aller Teilnehmenden nach sechs Monaten (M6) mit dem Wert = 100%	30
Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6).....	31
Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6).....	32
Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen drei Monaten (M3) und sechs Monaten (M6) für verbundene Stichproben (Anwesenheit an M3 & M6).....	33
Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)	34
Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)	35
Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach drei Monaten (M3)	36
Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6).....	38
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,RER1}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6).....	38
Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $V_{O_2,max}$] zwischen Gruppe 1 und 2 nach sechs Monaten (M6).....	39
Tabelle 15: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2,AT}$ nach drei Monaten M3 und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2,AT}$	40
Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2,AT}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2	41

Tabelle 17: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2,AT}$ nach drei Monaten M3 und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2,AT}$	41
Tabelle 18: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2,RER1}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2	42
Tabelle 19: Übersicht über die Durchschnitte der gemessenen Werte von $V_{O_2,max}$ nach drei Monaten (M3) und nach sechs Monaten (M6) je nach Gruppe sowie dem daraus resultierenden $\Delta V_{O_2,max}$	42
Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte der gemessenen $\Delta V_{O_2,max}$ [Prozentpunkte] zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2	43
Tabelle 21: Demographische Angaben und spiroergometrische Ergebnisse von drei gesunden Referenzpatienten aus der Praxis Prof. Franzen	58

6.3 Werte auf denen die Boxplots der Abbildung 3 basieren

6.3.1. 1. $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3

	Verarbeitete Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3	64	97,0%	2	3,0%	66	100,0%

Bericht					
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M3					
Gruppe	Mittelwert	N	Median	Minimum	Maximum
1	76,3102	25	78,3076	30,27	127,23
2	64,8367	39	65,2635	32,86	94,94
Insgesamt	69,3185	64	67,7816	30,27	127,23

6.3.2. 2. $V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6

	Verarbeitete Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6	55	100,0%	0	0,0%	55	100,0%

Bericht					
$V_{O_2,AT}$ [% vom Sollwert $_{VO_2max}$] an M6					
Gruppe	Mittelwert	N	Median	Minimum	Maximum
1	91,2801	23	91,4600	51,46	132,11
2	74,3178	32	67,5979	42,97	130,12
Insgesamt	81,4111	55	79,1636	42,97	132,11

6.3.3. 3. $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M3

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M3	59	100,0%	0	0,0%	59	100,0%

Bericht

$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M3

Gruppe	Mittelwert	N	Median	Minimum	Maximum
1	95,1628	25	93,6360	50,99	143,94
2	86,2311	34	86,4888	53,96	126,92
Insgesamt	90,0157	59	90,4296	50,99	143,94

6.3.4. 4. $V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M6

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M6	52	100,0%	0	0,0%	52	100,0%

Bericht

$V_{O_2,max}$ [% vom Sollwert $v_{O_2,max}$] an M6

Gruppe	Mittelwert	N	Median	Minimum	Maximum
1	104,1518	23	108,4690	71,08	141,91
2	97,4384	29	101,3680	64,01	130,82
Insgesamt	100,4078	52	101,5025	64,01	141,91

6.4 Spiroergometrie von drei gesunden Referenzpatienten

	Probanden		
	1	2	3
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich
Alter [Jahre]	28	22	65
Größe [cm]	196	183	182
Gewicht [kg]	88	58	83
BMI [kg/m ²]	22,91	17	25,06
Raucher	Nein	Nein	Ja
Sollwert _{VO₂max} [L/min]	3,20	1,99	2,01
VO _{2,AT} [% vom Sollwert _{VO₂ax}]	99	102	89
VO _{2,max} [% vom Sollwert _{VO₂ax}]	130	111	106

Tabelle 21: Demographische Angaben und spiroergometrische Ergebnisse von drei gesunden Referenzpatienten aus der Praxis Prof. Franzen