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

Geschlechtsspezifische Unterschiede und Risikofaktoren des Post-COVID-Syndroms bei nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19

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

vorgelegt von
Maria Roventa
aus Bregenz, Österreich

promoviert am 17. Dezember 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Professor Dr. med. C. Lehmann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. sc. hum. J. Koenig

Erklärung:

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professorin Dr. med. Clara Lehmann
Dr. med. Max Augustin

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 Fragebögen sind ohne meine Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Ambulante Infektiologie der Uniklinik Köln unter Leitung von Prof. Dr. Clara Lehmann erstellt worden.
Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch meine Mitarbeit in der Infektionsambulanz der Klinischen Infektiologie der Uniklinik Köln unter Leitung von Prof. Dr. Clara Lehmann ermittelt.
Die Auswertung erfolgte anhand der von der Uniklinik Köln entwickelten online-Kohortenplattform ClinicalSurveys.net mit Unterstützung von Herr Dr.med. Max Augustin und Herr PD Dr.Dr. Philipp Schommers.

Die statistische Analyse ist mit dem Statistikprogramm R Version 2023.09.1+494 von mir selbst ausgeführt worden.

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.

Berlin, den 01.Juli 2024

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Clara Lehmann. Während des gesamten Dissertationsprojektes hat sie mich kontinuierlich und mit wertvollen Anregungen konstruktiv unterstützt und motiviert.

Des Weiteren danke ich der Arbeitsgruppe Ambulante Infektiologie der Uniklinik Köln, insbesondere Dr. Max Augustin, welcher die Studie angeleitet hat und für mich ein verlässlicher und wichtiger Ansprechpartner war.

Allen Patient*innen und Proband*innen sei sehr herzlich für ihre Zeit und Mühe gedankt.

Der größte Dank gilt aber meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG 9

2 EINLEITUNG 10

2.1 Coronavirus Disease 2019 10
2.1.1 Pathogenese 10
2.1.2 Immunreaktion 10
2.1.3 Krankheitsbild 10

2.2 Post-COVID-Syndrom (PCS) 11
2.2.1 Definition 11
2.2.2 Epidemiologie 12
2.2.3 Pathogenese 13
2.2.4 Symptome 14
2.2.5 Diagnostik 16
2.2.6 Therapeutische Strategien 16
2.2.7 Einflussfaktoren 17

2.3 Definition des Geschlechts 17

2.4 Infektiologische Erkrankungen mit unterschiedlicher Ausprägung im Geschlechtervergleich 18
2.4.1 Hepatitis C 18
2.4.2 Tuberkulose 19
2.4.3 Lyme-Borreliose 19
2.4.4 Humanes Immundefizienz-Virus 20

2.5 Geschlechtsgebundene Variablen mit Einfluss auf die Immunantwort 21
2.5.1 Sexualhormone 21
2.5.2 Hormonspiegel im weiblichen Zyklus 22
2.5.3 Genetik 23
2.5.4 Verhalten und gesellschaftliche Normen 23

2.6 Mechanismen der Immunantwort im Geschlechtervergleich 24

2.7 Fragen und Ziele der Forschungsarbeit 25

3 MATERIAL UND METHODEN 26

3.1 Studiendesign 26

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien 26

3.3 Follow-ups 27

3.4 Serologie und Antikörperbestimmung 27

3.5 Literaturrecherche 27

3.6 Fragebögen 28

3.7 Statistische Methoden 29

4 ERGEBNISSE 31

4.1 Studienteilnehmer*innen 31

4.2 Symptome in der Akutphase nach SARS-CoV-2 Infektion im Geschlechtervergleich 33

4.3 Symptomverlauf und Post Covid Syndrom 36

4.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und PCS 38

4.5 Zusammenhang zwischen geschlechterspezifischen Akutsymptomen und Auftreten eines PCS 39

4.6 IgG-Spiegel im Geschlechtervergleich 43

4.7 Umgang mit fehlenden Werten 44

5 DISKUSSION 45

5.1 Zusammenhänge zwischen Geschlecht und PCS 46

5.2 Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Akutsymptomen mit Auswirkung auf PCS 47

5.3 Zusammenhang von IgG Antikörpern und Geschlecht 48

5.4 Limitationen 49

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick 52

5.5.1 Praktikabilität eines Früherkennungstest für das PCS im klinischen Alltag bei nicht-hospitalisierten Patient*innen 52

5.5.2 Empfehlung zur geschlechtssensiblen Diagnostik bei COVID-19 und anderen Infektionskrankheiten 53

6 LITERATURVERZEICHNIS 55

7 ANHANG 61

7.1 Abbildungsverzeichnis 61

7.2 Tabellenverzeichnis 61

Abkürzungsverzeichnis

AIDS *Acquired Immune Deficiency Syndrome*
ALI Acute Lung Injury
AR *Androgenrezeptor*
ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome
AST *Aspartat-Aminotransferase*
CI *Konfidenzintervall*
CRP *C-reaktives Protein*
ER *Östrogenrezeptor*
GALT *Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe*
GR *Glukokortikoidrezeptoren*
HER *Hormonreaktionselementen*
HIV *Humanes Immundefizienz-Virus*
IFNγ *Interferon gamma*
IgG *Immunglobulin G*
IL-10 *Interleukin-10*
IL-4 *Interleukin-4*
INFα *Interferon alpha*
IQR *Interquartilsabstand*
LDH *Laktatdehydrogenase*
LTFU *lost to follow-up*
NICE *National Institute of Health and Care Excellence*
NK-Zellen *Natürliche Killerzellen*
OR *Odds Ratio*
OSCI *Ordinal Scale for Clinical Improvement*
PCR-Test *Polymerase-Kettenreaktionstest*
PCS *Post-COVID-Syndrom*
PR *Progesteronrezeptor*
T0 *Symptombeginn*
T1 Erstaufnahme
T3 Drittvorstellung
TLR7 *Toll-like-receptor-7*

1 Zusammenfassung

Langanhaltende Symptome nach einer SARS-CoV-2 Infektion betreffen 6-15%[1] der Patient*innen mit COVID-19 Erkrankung. Wie bei vielen anderen postinfektiösen Syndromen zeigt sich bei dem Post-Covid-Syndrom (PCS) eine Geschlechterdivergenz mit einer Überrepräsentation des weiblichen Geschlechts. Begründet ist dies durch unterschiedliche immunologische Pathomechanismen in der akuten und chronischen Krankheitsphase.[2]

Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit das Geschlecht und Akutsymptome, sowie Assoziationen zwischen diesen, als mögliche Risikofaktoren für PCS untersucht. Als Haupteffekt hatten Frauen ein höheres Risiko die untersuchten Symptome und PCS zu entwickeln als Männer. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien überein.
Hervorzuheben ist auch die Erkenntnis über einen Zusammenhang zwischen Akutsymptomen und der Entwicklung eines PCS. Husten, Gliederschmerzen, Diarrhoe, Geruchs- und Geschmacksveränderungen in der Akutphase von COVID-19
erhöhen sowohl bei Männern als auch bei Frauen das Risiko, PCS zu entwickeln.
Während die genannten Symptome zwar häufiger bei Frauen vorkamen, konnte keine Assoziation zwischen einzelnen Symptomen und Geschlecht auf die Entwicklung eines PCS festgestellt werden.

Die Studienergebnisse basieren auf Daten, die im April bis Dezember 2020 erhoben wurden. Trotz des großen Forschungsinteresses seit Beginn der Pandemie im Februar 2020, fehlt bisher eine konsistente Definition für langanhaltende COVID-19 Symptome. Dies erschwert den Vergleich von bisher durchgeführten klinischen Studien. Mehr Grundlagenforschung zu geschlechtsspezifischen immunologischen Pathomechanismen ist dringend notwendig, um unabhängig von einer klinischen Definition zu arbeiten. Eine sinnvolle Herangehensweise und interessanter Forschungsansatz bieten hier die Thesen zum Darmmikrobiom als Virusreservoir und dessen Unterschiede im Geschlechtervergleich.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass der genaue Einfluss, den das Geschlecht auf anhaltende Symptome haben kann, zum derzeitigen Zeitpunkt noch ungeklärt ist. Um diesen Einfluss evaluieren zu können, sind weitere umfassendere Studien zu geschlechtssensiblen Mechanismen in der Pathogenese von postinfektiösen Erkrankungen und PCS nötig.

2 Einleitung

2.1 Coronavirus Disease 2019

2.1.1 Pathogenese

Die Infektion mit SARS-CoV-2 nimmt pathophysiologisch folgenden Verlauf:

1. Initial Schnelle Virusreplikation und Virusinvasion in das Alveolarepithel der Atemwege. Führt primär zu Fieber, Husten und Schnupfen.
2. Abnahme der Viruslast mit hohem Fieber, Hypoxie und pneumonie-artigen Symptomen. Entscheidend hierbei ist, wie weit das Virus in das Bronchialsystem eindrang.
3. Weitere Organbeteiligungen: renal, gastrointestinal, neuronal, kardio-vaskulär, dermatologisch und an Spermatogonien.
4. In 30% der fulminanten Verläufe mit Todesfolge kommt es zu einer dysregulierten Immunantwort mit Freisetzung von Zytokinen (IL-6) und Zytokinsturm. In 70% führt ein Acute Lung Injury (ALI) oder Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zu Ateminsuffizienz und Tod.

2.1.2 Immunreaktion

Der Zytokinsturm bei COVID-19 ist gekennzeichnet durch eine rasche Vermehrung und Hyperaktivierung von T-Zellen, Makrophagen und Natürlichen Killerzellen sowie durch die Überproduktion von Zytokinen, die von Immun- und nicht-Immunzellen freigesetzt werden.[3] In diesem Entzündungsvorgang spielen Mastzellen eine wichtige Rolle, indem sie Viruspathogene erkennen und Chemokine und Zytokine synthetisieren, um die Funktionen von Immunzellen zu regulieren.[4,5]

2.1.3 Krankheitsbild

Abhängig von Infektionsdosis, Virus-Rezeptor-Affinität und individueller Immunreaktion reicht das Symptomspektrum von symptomlosen Verläufen bis zu Pneumonien und ARDS und wird nach dem WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (OSCI) Score[6] von 0-8 bewertet (vgl. Abbildung 1).

***Abbildung 1**: OSCI der WHO*
Quelle: Morin et al., 2021[7]

Patient state	Descriptor	Score
Uninfected	No clinical or virological evidence of infection	0
Ambulatory	No limitation of activities	1
	Limitation of activities	2
Hospitalized Mild Disease	Hospitalized, no oxygen therapy	3
	Oxygen by mask or nasal prongs	4
Hospitalized Severe Disease	Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5
	Intubation and mechanical ventilation	6
	Ventilation + additional organ support: pressors, renal replacement therapy, ECMO…	7
Dead	Death	8

Laborchemisch zeigt sich bei den Erkrankten eine Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP), Laktatdehydrogenase (LDH) und Aspartat-Aminotransferase (AST), sowie bei erniedrigte Albuminspiegel. Ein schwerer Verlauf kann mit erhöhtem Procalcitoninwert, erhöhter Netrophilenzahl, erniedrigter Lymphozytenzahl, Troponin I, D-Dimere sowie Interleukin-6 einhergehen.[8,9] Klinisch äußert sich COVID-19 als Infektion der Atemwege mit Husten, Fieber, Schnupfen und Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns. Weitere Symptome sind Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und Somnolenz.[10]

2.2 Post-COVID-Syndrom (PCS)

2.2.1 Definition

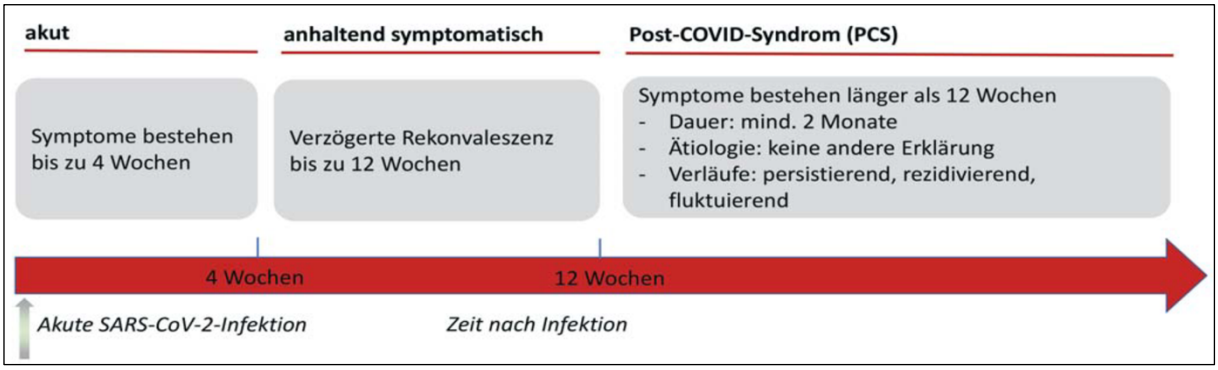
Ursprünglich entstand der Begriff „Long COVID“ in den sozialen Medien durch Personen, welche nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 über anhaltende gesundheitliche Probleme berichteten. Bald entstanden verschiedene, uneinheitliche Definitionen für das, was dasselbe klinische Problem zu sein schien: Long COVID, Post-COVID-Symptome, Post-COVID-Syndrom, Post-COVID-19-Zustand und weitere. Die Schwierigkeit eine einheitliche Definition festzulegen, ergibt sich daraus, dass auch das klinische Erscheinungsbild sehr heterogen ist. Betroffene sind bereits in der Akutphase oder erst im Verlauf von Wochen und Monaten nach

der Infektion durch eine Vielzahl an Symptomen unterschiedlicher Organsysteme beeinträchtigt.

Im Bestreben einer Vereinheitlichung führte das britische National Institute of Health and Care Excellence (NICE) folgende Definition für anhaltende Symptomatik nach SARS-CoV-2 Infektion ein:

- Postakute Phase / „ongoing symptomatic COVID-19“: Symptome, die 4-12 Wochen nach einer Infektion anhalten.
- „post-COVID-syndrome“: Symptome, die länger als 12 Wochen anhalten und durch eine alternative Diagnose nicht erklärt werden können.
- Long-COVID: umfasst sowohl die postakute Phase (von 4 bis 12 Wochen) als auch das PCS (12 Wochen oder länger).[11]

Abbildung 2: *Die klinischen Phasen von COVID-19 und PCS nach WHO Konsens*
Quelle: Bundesärztekammer, 2022, S.4[12]



Im Oktober 2021 definierte die WHO PCS als „gesundheitliche Beschwerden, die drei Monate im Anschluss an eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion über längere Zeit fortbestehen oder neu auftreten und anderweitig nicht erklärbar sind“.[13] Abbildung 2 veranschaulicht die „anhaltend symptomatische COVID-19 Phase“ vier bis zwölf Wochen nach Infektion und PCS ab zwölf Wochen nach Infektion.

2.2.2 Epidemiologie

Die unter 1.3.1. beschriebene uneinheitliche Definition von PCS hat zur Konsequenz, dass klinische Studien unterschiedliche Personen, Symptome und Zeitintervalle im Fokus haben, und daher die geschätzte Prävalenz oder Inzidenz von PCS zwischen Studien erheblich

variiert, selbst wenn sie im gleichen Zeitraum in derselben Bevölkerung durchgeführt würden.[14] Die WHO ging im September 2022 von schätzungsweise 17 Millionen Menschen weltweit aus, die in den Jahren 2020 und 2021 die WHO-Kriterien für PCS erfüllten.[15]

Abhängig vom Schweregrad der Akuterkrankung weisen Erwachsene deutlich unterschiedliche Prävalenzen von PCS auf. Drei Monate nach einer intensivmedizinischen Behandlung liegt die Prävalenz für PCS bei 43,1%, bei Hospitalisierten ohne intensivmedizinische Behandlung bei 27,5% und bei Nicht-Hospitalisierten bei 5,7%.[1] Insgesamt fehlen genügend Daten zur Bewertung der Einflussnahme von Impfstatus und Virusvariante auf PCS.[16]

2.2.3 Pathogenese

Welche Pathomechanismen nachweislich zu dem heterogenen klinischen Bild von PCS führen, ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Im Kontext anderer post-akuter Infektionssyndrome und Kenntnisse über deren zugrundeliegenden Auslöser, wird bei PCS aktuell eine Fehlregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems vermutet.[17] Im Folgenden werden fünf Hauptmechanismen näher beschrieben, die dabei eine bedeutende Rolle spielen:

- Viruspersistenz und Erregerreservoirs
- chronische Entzündungen und Mikrothromben
- erhöhte Gewebepermeabilität
- Veränderungen im Darm-Mikrobiom
- Autoimmunprozesse und Reaktivierung latenter Infektionen

SARS-CoV-2 erreicht eine Vielzahl unterschiedlicher Gewebe und kann über Monate und Jahre nach Infektion dort persistieren. Dies wurde in endoskopischen Gewebeproben von Colon, Appendix, Ileum, Leber, Gallenblase und Lymphknoten und durch Autopsien in Lungen- und Hirngewebe bei COVID-19 Infizierten anhand von Virus-RNA nachgewiesen.[18] Klinisch kann dies sowohl chronische Krankheiten verursachen als auch für Krankheitsausbrüche nach lange klinisch inapparenten Zeiträumen sorgen.[18] Der Darm stellt aufgrund seiner hohen ACE-2 Rezeptordichte ein geeignetes Reservoir zur langfristigen SARS-CoV-2-Persistenz dar. So konnten im Darmgewebe auch nach milder COVID-19 Infektion, bei 70% der Infizierten SARS-CoV-2-RNA und nach sieben Monaten bei 52% Virusbestandteile im Darmepithel nachgewiesen werden.[19] Insbesondere das Darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT) als wichtiger Teil des Immunsystems könnte demnach eine Schlüsselrolle in der Immunantwort bei COVID-19 und postakuten Folgen der Infektion spielen.

Ein weiterer Pathomechanismus wurde durch die Identifikation von Entzündungsmarkern und den Nachweis einer Dysregulation des Komplementsystems bei PCS Patient*innen beschrieben und gibt Hinweise auf thromboinflammatorische Reaktionen. Durch die Entzündung ist die Gefäßpermeabilität erhöht, was die Zirkulation des Virus über infizierte Immunzellen in andere Organe beschleunigt und weitere Entzündungsprozesse begünstigen kann.[17,20,21] So erleichtert eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmbarriere die Übertragung von SARS-CoV-2-Proteinen oder Bakterienprodukten in den Blutkreislauf einerseits und führt andererseits zu Veränderungen des Darmmikrobioms mit Abnahme von nützlichen Bakterien zugunsten mehrerer opportunistisch pathogener Bakterien.[22,23] In anderen Organen wie der Lunge können Schädigungen des Epithels zu Diffusionsstörungen und in Folge dessen zu Dyspnoe führen[24] und, wie schon Langzeitstudien nach SARS Infektionen zeigten, Patient*innen erst nach Monaten und Jahren vollkommene Symptomfreiheit verschaffen.[25] Die Gewebsmigration in lymphatische Organe wie Milz und Lymphknoten kann in einer Immunsuppression und Dysregulation der Immunantwort resultieren und die Reaktivierung latenter Pathogene, beispielsweise des Eppstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus oder Herpes-simplex-Virus begünstigen.[26] Durch Molekulare Mimikry könnte SARS-CoV-2 zur Bildung von Autoantikörpern führen, die sich gegen körpereigene Proteine richten. Kreye et al. entdeckten beispielsweise Antikörper, die SARS-CoV-2 neutralisieren und mit körpereigenen Antigenen von Herz, Darm, Lunge, Niere und Gehirn kreuzreagieren können. Während einer akuten Infektion können so autoreaktive T-Zellen und Antikörper entstehen, die dann möglicherweise durch ein bestehendes Reservoir von SARS-CoV-2 kontinuierlich stimuliert werden.[27]

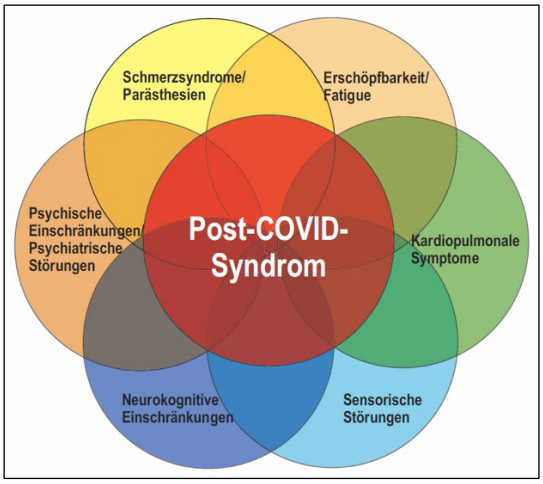
2.2.4 Symptome

Gemäß der in verschiedenen Organsystemen exprimierten ACE-2-Rezeptoren, führt PCS zu einem sehr heterogenen klinischen Bild[28,29], welches sich wie bei anderen post-akuten Infektionssyndromen nach Choutka et al. in folgende Hauptkategorien einordnen lässt:

- Langanhaltende Müdigkeit/Fatigue und Belastungsintoleranz
- Grippeähnliche Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen, Schwitzen
- Neurologische und neurokognitive Symptome: Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Wortfindungsstörungen, Schlafstörungen
- Chronische oder rezidivierende rheumatologische Symptome

Abbildung 3 veranschaulicht die Komplexität der Beschwerden bei PCS.

Abbildung 3: *Beschwerdekomplexe beim Post-COVID-Syndrom*
Quelle: Deutsches Ärzteblatt, 2022, 119(10)[30]



Bei COVID-19 sind zudem Geruchsveränderungen und Geschmacksveränderungen häufige Symptome.[26] In einer internationalen Onlinebefragung von 3505 Teilnehmer*innen (davon 56,7% nicht-hospitalisiert) mit bestätigter Diagnose oder Verdacht auf COVID-19 und anhaltender Symptomatik in der postakuten Phase nach NICE, wurden insgesamt 203 Symptome in zehn Organsystemen identifiziert.[31] PCS tritt sowohl nach symptomarmen, milden als auch nach intensivpflichtigen COVID-19 Verläufen auf. Dabei korreliert der Schweregrad der Symptome in der akuten Krankheitsphase mit dem klinischen Erscheinungsbild des PCS.[1]

Die CLoCk Studie vom UCL Great Ormond Street Institute of Child Health untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie Langzeiteffekte Kinder und Jugendliche von 11-17 Jahren mit mildem COVID-19 Verlauf. Unter den 3065 SARS-CoV-2 positiven Teilnehmer*innen hatten 35,4% zum Testzeitpunkt mindestens ein Symptom und 30,6% >3 Symptome. Darunter Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Fatigue und Geruchsverlust. Nach drei Monaten erhöhte sich die Zahl an Patient*innen mit einem Symptom auf 66,5% und bei jenen mit >3 Symptomen blieb die Häufigkeit konstant bei 30,3%, unter welchen Fatigue, Kopfschmerz und Dyspnoe am häufigsten auftrat.[32]

Eine nicht außer Acht zu lassende Folge einer COVID-19 Erkrankung ist außerdem die aggravierende Wirkung auf vorbestehende Erkrankungen. Al-Aly et al. zeigten, dass COVID-19 Genesene häufiger Bronchodilatatoren, Antitussiva, Mukolytika, Antidepressiva und Anxiolytika einnahmen als eine nicht an COVID-19 erkrankte Vergleichsgruppe.[29]

2.2.5 Diagnostik

Die PCS Diagnostik ist aufgrund des sehr heterogenen klinischen Bildes komplex und erfordert bei Verdacht ein strukturiertes, interdisziplinliertes Vorgehen auf hausärztlich-allgemeinmedizinischer Ebene und fachärztlich-spezialisierter Ebene. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch, da es bislang keine spezifischen diagnostischen objektiven Marker gibt und ist folglich eine Ausschlussdiagnose.[33, 34]

2.2.6 Therapeutische Strategien

Aktuell erfolgt die Behandlung von PCS symptomorientiert und multimodal, da die zugrunde liegenden Mechanismen der möglichen Symptome noch nicht vollständig geklärt sind. Eine kausale, evidenzbasierte Therapie existiert noch nicht. Im Vordergrund stehen aktuell die hausärztlich-allgemeinmedizinische Aufklärung der Betroffenen über das Syndrom sowie rehabilitative Physiotherapie und professionell psychotherapeutische Unterstützung sowie eine symptomorientierte fachärztlich-spezialisierte Behandlung mit unterschiedlichen Pharmakologischen Ansätzen.

Momentan werden zahlreiche Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei PCS zu untersuchen, basierend auf der Hypothese der Viruspersistenz bei betroffenen Patient*innen. Bisher liegen jedoch lediglich anekdotische Ergebnisse vor.[35,36] Weitere Forschungsansätze basieren auf Grundlage von Therapieerfolgen bei Autoimmunerkrankungen durch Plasmaaustausch und Immunadsorption.[37]

Bei milden Verläufen stehen unterstützende Maßnahmen mit O2 Gabe, Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts und Behandlung von Koinfektionen im Vordergrund. Physiotherapeutische Therapieziele sind eine Verbesserung der Lungenfunktion, der Diffusionsstörung, der Leistungsfähigkeit in Watt, des 6-Minuten-Gehtests, der Atemmuskelschwäche und der Fatigue-Symptomatik. Durch exzessiv betriebenen Muskelaufbau besteht die Gefahr, ein Post Exertional Malaise und Chronic Fatigue Syndrom zu provozieren.[38,39] Rehabilitativ gilt deshalb, bei postinfektiöser Fatigue durch angemessenes „Pacing“ im Training die Leistungsfähigkeit zu erhöhen. Ein Trainingstherapieplan beinhaltet beispielsweise ein 3x/Woche 3-stündiges Programm mit Atemmuskeltraining, Kraft-Zirkeltraining, Ausdauer und Bewegungs- und Koordinationsübungen.[40]

2.2.7 Einflussfaktoren

Da sich PCS unter allen Altersgruppen, Geschlechtern, sozialen Schichten, Bildungs- und Berufsgruppen und Regionen manifestieren kann, steht zur besseren Identifizierung von Risikopatient*innen die Frage nach beeinflussenden Faktoren auf die Ausprägung eines PCS. Obwohl Langzeitsymptome mit einem schwerem COVID-19 Verlauf in der Akutphase und insbesondere dem Aufenthalt auf einer Intensivstation assoziiert sind, konnten Studien belegen, dass auch nach milden (WHO 1-3) oder symptomarmen Krankheitsverläufen Langzeitfolgen gravierend und oft auftreten.[41]

Tsampasian et al. zeigt in einer Meta-Analyse[1] von 41 Studien hohe Übereinstimmungen hinsichtlich des Gesundheitsrisikos für PCS: vorbekannte Lungenerkrankungen wie Asthma[42], hohes Alter und hoher BMI[43,44] und weibliches Geschlecht[45]. Es gibt auch Hinweise darauf, dass das Risiko für PCS je nach Virusvariante[46] und Impfstatus[35] variiert. Ob eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 ein PCS begünstigt, ist zum aktuellen Stand der Forschung nicht eindeutig geklärt und Studienergebnisse widersprüchlich.[47,48] Unter PCS Betroffenen, gaben 80% einer online Umfrage mit 593 Teilnehmer*innen an, dass es durch eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 zu einer Verschlimmerung einiger Symptome oder dem Auftreten neuer Symptome kam.[49]

Menschen mit vorbekannter Depression und schlechtem psychischen Allgemeinzustand[42] sind einem höheren Risiko ausgesetzt, unter Langzeitsymptomen, dabei insbesondere unter Fatigue zu leiden.[41] Darüber hinaus können pandemiebedingt verringerte soziale Kontakte, Isolierung, Verlust des Arbeitsplatzes und verhaltensbezogene Bedingungen wie verminderte körperliche Betätigung sehr individuell erlebt werden und Symptome negativ beeinflussen.[50]

2.3 Definition des Geschlechts

In der englischsprachigen medizinischen Wissenschaft folgen die Definitionen der Begriffe „sex“ und „gender" jenen der Soziologin Ann Oakley aus den 1970er Jahren: "sex", bezieht sich auf biologische Unterschiede zwischen Frauen und Männern und wird im Deutschen am ehesten mit „biologisches Geschlecht“ übersetzt. Es ist definiert durch die Anzahl der Geschlechtschromosome, Sexualsteroidhormone und Fortpflanzungsorgane.[51] Der englische Begriff "gender" ist im deutschen Sprachgebrauch ebenso verbreitet und bezieht sich auf beobachtete, erlebte, vorgeschriebene oder bevorzugte soziale Unterschiede, die auf dem bei der Geburt zugeschriebenen biologischen Geschlecht beruhen. Das Konzept "Geschlecht" kann somit als soziales Konstrukt[52] verstanden werden, welches auf einer Reihe biologischer

Merkmale wie Gene, Hormone, Anatomie beruht, die direkt oder indirekt mit der Fortpflanzungsfunktion zusammenhängen und innerhalb einer Geschlechtskategorie stark miteinander zusammenhängen. In der vorliegenden Dissertation wurde die korrekte Anwendung der zwei Begriffe Gender und Geschlecht sowie deren Bedeutung berücksichtigt. Die 2020 erhobenen Daten, auf welchen der Studienteil dieser Dissertation basiert, verwendet ein binäres System des biologischen Geschlechts mit Mann und Frau, respektive männlich und weiblich. Nichtsdestotrotz ist die kritische Auseinandersetzung mit non-binären Geschlechterklassifikationen Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit. Anhand dieses „sexuellen Kontextualismus“ oder „sex contextualism“ nach S. Richardson[53] gewinnen geschlechtsbezogene Variablen biologische Bedeutung und ermöglichen eine höhere Kontextspezifität der Operationalisierungen von Geschlecht.

2.4 Infektiologische Erkrankungen mit unterschiedlicher Ausprägung im Geschlechtervergleich

Die Anerkennung und Wichtigkeit der Berücksichtigung des Geschlechts in der modernen diagnostischen Infektiologie ist relativ neu. Trotz der offensichtlichen biologischen, physiologischen und verhaltensbezogenen Unterschiede zwischen Frauen und Männern und der umfangreichen Literatur über die Rolle des biologischen Geschlechts bei der Beeinflussung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Aktivität von Arzneimitteln werden neue therapeutische Ansätze unter Berücksichtigung des Geschlechts nur selten getestet und wird in Therapieansätzen noch zu wenig angewandt. Unter diesem Gesichtspunkt sind hier einige Beispiele aufgelistet, welche diese Relevanz untermauern:

2.4.1 Hepatitis C

Die Hepatitis C ist eine Form der Hepatitis, welche durch unterschiedliche Genotypen des Hepatitis-C-Virus ausgelöst wird und mit einer Leberfunktionseinschränkung einhergeht. Die Übertragung verläuft parenteral, sexuell oder vertikal. Eine Akute Hepatitis C verläuft oft symptomlos und kann Ikterus, unspezifische Schmerzen und allgemeine Infektionszeichen auslösen. 60-85%% der Infektionen verlaufen länger als 6 Monate und somit chronisch. Im akuten Stadium liegt die durchschnittliche Spontanheilungsrate, sogenannte Clearence, im Durchschnitt bei 30%.[54] Dabei zeigen Frauen eine deutlich schnellere spontane Heilungsrate als Männer auf. Die Erklärung dafür liegt in der Immunantwort. Infizierte mit weiblichem

Geschlecht haben eine stärker ausgeprägte interferon- und humorale Immunreaktion durch das Zytokin Interleukin 28B.[55,54]

2.4.2 Tuberkulose

Die durch Mycobacterium tuberculosis verursachte Tuberkulose ist neben der Tatsache, eine der häufigsten Todesursachen bei Infektionskrankheiten weltweit zu sein, eine der am meistuntersuchten Ursachen für geschlechtsbedingte Unterschiede bei Atemwegsinfektionen.[56,57] Bereits in Studien des 19. Jahrhunderts wurde ein ungleiches Verhältnis zwischen der Infektionsrate von Männern und Frauen festgestellt, mit einer weltweit erhöhten Prävalenz von Neuinfektionen bei Männern.[58]
Durch Verbesserungen der medizinischen Versorgung und Hygienestandards konnte die Ansteckungsgefahr in den westlichen Industrieländern weitgehend reduziert und eine Behandlung gewährleistet werden. Im Jahr 2021 sind laut dem WHO Global Tuberculosis report 2022 56,5% aller Tuberkulosefälle weltweit erwachsene Männer, während 32,5% Frauen und 11% der Fälle Kinder sind.[59] Dennoch blieb eine Berücksichtigung dieses Faktors in der Diagnostik und aktuellen Leitlinie bis heute aus.[60]

2.4.3 Lyme-Borreliose

Die häufigste durch Vektoren übertragene Erkrankung weltweit und eine häufige Infektionskrankheit in Deutschland ist die Lyme-Borreliose. Sie wird durch das Bakterium Borrelia burgdorferi hervorgerufen. Bereits unter Kindern und Jugendlichen in Deutschland <18 Jahren, zeigen sich Geschlechtsunterschiede in der Seropositivität auf Borrelia burgdorferi. Die Wahrscheinlichkeit einer Seropositivität steigt pro Lebensjahr bei Jungen um 11 % und bei Mädchen um 6%. Im Durchschnittsalter von 10,5 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit einer Seropositivität bei Jungen um 27 % höher als bei Mädchen.[61] Dieses Verhältnis setzt sich im Erwachsenenalter fort. In einer in Deutschland durchgeführten Querschnittsstudie[62] lag die Seroprävalenz insgesamt bei 9,4% der erwachsenen Studienteilnehmer*innen zwischen 18 und 59 Jahren. Unter den männlichen Teilnehmern dieser Alterskohorte waren 13,0% seropositiv, während unter den Frauen 5,8% seropositiv waren.[63] Insgesamt stieg die Seroprävalenz mit zunehmendem Alter an und erreicht unter den 70-79 Jährigen 20%. Bei Frauen >59 Jahren ist außerdem eine deutlich höhere Prävalenz festzustellen als bei Männern.

Anders als bei der Seropositivität verhält es sich mit der klinischen Manifestation der Lyme-Borreliose im Geschlechtervergleich. Obwohl die Prävalenz der Lyme-Borreliose im frühen Stadium bei Frauen und Männern relativ gleich zu sein scheint, tritt die späte Lyme-Borreliose mit neurologischen oder rheumatologischen Befunden bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Im Gegensatz dazu scheinen subjektive Syndrome, die einen schwächeren und komplexeren Ursprung haben, wie das Post-Treatment Lyme Disease Syndrome und die chronische Lyme-Borreliose, bei Frauen häufiger aufzutreten als bei Männern.[64]

2.4.4 Humanes Immundefizienz-Virus

Weltweit waren 2022 circa 39 Millionen Menschen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert. Während global gesehen mehr Frauen als Männer mit einer HIV-Infektion leben, sind in Deutschland >80% der Betroffenen männlichen Geschlechts.[65,66] HIV ist ein Retrovirus, welches unbehandelt das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) verursacht, indem es mehrere wichtige Immunzellarten, wie CD4+ T-Lymphozyten oder Makrophagen, infiziert. Der Abbau von CD4+-T-Zellen und das Fortschreiten zu AIDS tritt zwar sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf, doch gibt es zahlreiche Studien über erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede beim Erwerb von HIV[67], bei der angeborenen und adaptiven Immunantwort, bei der Wirksamkeit bestimmter antiretroviraler Medikamente[68,69] und bei der viralen Pathogenese[70,71]. Diese Unterschiede können sich auch auf die virale Persistenz, die Latenzzeit und Heilungsmöglichkeiten auswirken. Ein Beispiel hierfür ist die Tendenz von Frauen, zu Beginn der Infektion eine niedrigere HIV-Plasmaviruslast zu haben, jedoch schneller zu AIDS fortschreiten als Männer. Die Begründung liegt in der Immunantwort und verstärkten sekundären Aktivierung von CD8+ T-Zellen bei Frauen durch mehr IFN-α-Produktion. Unbehandelte, chronisch infizierte Frauen, weisen somit eine höhere CD8+ T-Zellen-Aktivierung auf, was die Krankheitsprogression beschleunigt.[72]

Anhand dieser Beispiele wird deutlich, wie wichtig eine neue Behandlungsstrategie auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin ist, welche das biologische Geschlecht als Entscheidungsparameter integriert, um Patient*innen künftig noch wirksamer behandeln zu können.

2.5 Geschlechtsgebundene Variablen mit Einfluss auf die Immunantwort

In diesem Kapitel werden genetische, biologische und verhaltensbedingte Unterschiede zwischen Männern und Frauen beschrieben, zu denen Faktoren wie Sexualhormone, Schwangerschaft, Genetik und Exposition gegenüber bestimmten Erregern gehören.

2.5.1 Sexualhormone

Weibliche Sexualhormone wie Östrogen und Progesteron und männliche Sexualhormone wie Testosteron und andere Androgene sind Steroidhormone und werden von den Gonaden sezerniert. Sie modulieren ein breites Spektrum biologischer Prozesse, darunter auch verschiedene Aspekte der Funktion des Immunsystems.

Immunzellen wie Makrophagen, dendritische Zellen, Neutrophile, Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), T-Zellen und B-Zellen, exprimieren zytoplasmatische Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und Androgenrezeptor (AR)).[73] Über diese ligandengebundenen Rezeptoren können Sexualsteroide mit nuklearen Hormonreaktionselementen (HER) interagieren, die sich in den Promotoren von Zielgenen befinden und somit die Genexpression direkt beeinflussen und regulieren.

ER werden auf Immunzellen in zwei Formen exprimiert, als ER-α und ER-β. An Östrogen gebunden, induzieren oder inhibieren sie die Transkription einer Reihe von Genen, die für Zytokine, Chemokine und Oberflächenimmunmarker kodieren. Beispielsweise wurde gezeigt, dass Östrogen einen starken Einfluss auf die NF-κB-Signalgebung hat, die eine Schlüsselrolle in verschiedenen entzündlichen und autoimmunen Prozessen spielt.[74] Östrogene haben eine entzündungshemmende, aber auch eine entzündungsfördernde Wirkung. Abhängig ist dies vom Zelltyp, dem Immunstimulus (fremde Antigene oder Autoantigene), dem Zielorgan, der Östrogenkonzentration und der der Expression von Östrogenrezeptoren (ERα und Erβ).[73]

Eine weitere Komplexität stellt der sich verändernde weibliche Hormonhaushalt im Verlauf des Menstruationszyklus sowie der Reproduktionsstatus einer Frau dar.[75] Im Allgemeinen erhöht niedriges, physiologisches Estradiol die proinflammatorische Aktivität von Makrophagen und Monozyten. Ein erhöhter Estradiolspiegel, wie etwa im späten Stadium einer Schwangerschaft unterdrückt die proinflammatorische Wirkung. Östrogen vermindert und verzögert außerdem den spontanen Zelltod von Neutrophilen Zellen und verringert ebenso die Expression von entzündlichen Mediatoren wie Adhäsionmoleküle, Chemokine und Zytokine.[76,77,76]

Progesteron ist in der Lage, an PR und Glukokortikoidrezeptoren (GR) zu binden. Die Expression von PRs in Immunzellen kann zwischen den Geschlechtern variieren. GR sind in Immunzellen im Vergleich zu PR häufiger vorhanden, und könnten als alternativer Signalweg wirken, durch den Progesteron die Immunfunktion modifizieren kann. Die Wirkung von Progesteron ist generell im Gegensatz zu Östrogen immunsupprimierend und kann sogar die proinflammatorische Wirkung von Östrogen verringern. Auch hier ist der Effekt abhängig von der Konzentration und schwankt physiologisch bei Frauen im Verlauf des Menstruationszyklus.[78,75]

Die Wirkungen von Testosteron treten hauptsächlich über den AR auf, wobei sein Derivat Dihydrotestosteron ein stärkerer Agonist ist. Testosteron hat insgesamt eine entzündungshemmende Wirkung, indem es die Zytokinantwort dämpft und die Expression von Monozyten abschwächt. Dies kann bei Männern zu einer gedämpften Immunantwort auf Infektionen und Impfungen beitragen.[79]

2.5.2 Hormonspiegel im weiblichen Zyklus

Da der Hormonspiegel bei einer Frau im Verlauf des Menstruationszyklus sowie je nach Reproduktionsstatus erheblichen hormonellen Veränderungen mit Auswirkungen auf das Immunsystem unterliegt, werden hier einige relevante Beobachtungen angeführt. Viele Erstmanifestationen von Autoimmunerkrankungen bei Frauen zeigen eine Verbindung zu bedeutenden physiologischen Übergangsphasen auf. Zum Beispiel manifestieren sich Lupus und Multiple Sklerose in der Regel erstmals während des gebärfähigen Alters und das Alter bei Eintritt der Menopause kann den Verlauf und das Risiko von rheumatischen Erkrankungen beeinflussen.[80]

Um in der Schwangerschaft eine spontane Abstoßung des semi-allogenen Fetus zu verhindern, versucht der weibliche Organismus einen antiinflammatorischen Zustand anzunehmen. Dafür wird der immunsupprimierende Effekt von Progesteron genutzt, was in hohen Konzentrationen von der Plazenta sezerniert wird. Progesteron fördert einen shift von Th1-Typ Zellen zu Th2-Typ Zellen. Diese Verschiebung begünstigt die Einnistung und Toleranz gegenüber dem Fetus.[77] Doch die schwangerschaftsbedingten immunologischen Anpassungen beeinflussen auch die mütterliche Immunität und Autoimmunität. Schwangere Frauen sind durch die progesteroninduzierte Immunsuppression anfälliger für schwere Infektionen durch verschiedene Pathogene. Autoimmunerkrankungen vom Th1-Typ wie rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose und Morbus Basedow zeigen während der Schwangerschaft oft eine klinische Besserung, während der als Th2-typische Systemische

Lupus erythematodes an Schwere zunehmen kann.[77,81] Da die hohen Östrogen- und Progesteronspiegel unter der Schwangerschaft einen enorm hemmenden Einfluss auf die meisten Entzündungswege haben, könnten Frauen bis zur Geburt geschützt sein, jedoch postpartal anfälliger für den Ausbruch von Krankheiten sein.[76] Im Menstruationszyklus erleben Frauen die meisten Infektionen in der späten Lutealphase und während der Menstruation, wenn der Estradiol- und Progesteronspiegel am niedrigsten ist.[71]

2.5.3 Genetik

Auf molekulargenetischer Ebene sind in diesem Zusammenhang drei Mechanismen zu nennen: das sogenannte „Entkommen" aus der Inaktivierung des X-Chromosoms, Verlust des Mosaiks und die Aneuploidie.[82] Frauen haben zwei X-Chromosome, von denen eines während der Embryonalentwicklung in jeder Zelle zufällig inaktiviert und als Barr-Körperchen eingelagert bleibt. Dies soll eine Überexpression von Genen und deren Proteinen verhindern. Etwa 15% der Gene entgehen jedoch dem Prozess der Inaktivierung und bleiben weiterhin aktiv. Da nicht in jeder Zelle das gleiche Chromosom exprimiert wird, führt die zufällige Inaktivierung zu einem Mosaizismus der weiblichen Zellen. Darunter versteht man das Vorkommen von Zellen mit unterschiedlicher genetischer Information innerhalb eines Gewebes.
Viele X-chromosomale Gene lassen sich mit einer verstärkter Immunreaktion einerseits, aber auch Autoimmunität in Verbindung bringen. Ein Beispiel für letzteres ist das Gen Toll-like-receptor-7 (TLR7) in Immunzellen, durch welches das gleichnamige Protein codiert wird. Eine höhere TLR7-Aktivität wird der Pathogenese mehrerer Autoimmunerkrankungen wie der systemischen Sklerose, des Sjögren Syndroms, der Polymyositis und des Lupus erythematodes festgestellt. Entsprechend steigt das Risiko beim weiblichen Karyotyp mit zusätzlichem X-Chromosom (47,XXX) an Autoimmunerkrankungen zu erkranken.[2]
Bei Menschen mit Poly-X-Syndromen wie dem Klinefelter-Syndrom, mit dem Chromosomensatz 47,XXY, besteht, verglichen mit einem männlichen Karyotyp 46,XY, ein 15-fach erhöhtes Risiko am Sjögren Syndrom zu erkranken.[83]

2.5.4 Verhalten und gesellschaftliche Normen

Die Auswirkungen von Geschlecht auf die Pathogenese von Infektionskrankheiten umfassen neben biologischen Unterschieden in der Immunantwort auch Unterschiede, die auf sozialen Normen und individuellem Verhalten beruhen. Kulturspezifische Merkmale von Männlichkeit

und Weiblichkeit vom biologischen Faktor zu unterscheiden und gezielt zu ermitteln ist deshalb wichtig, da diese durch Präventionsmaßnahmen, welche auf die relevanten Determinanten abzielen, beeinflusst werden können. Zu solchen Faktoren zählen soziokulturelle Verhaltensnormen, berufliche und soziale Verantwortung in der Pflege Angehöriger oder im Beruf sowie die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, welche die Exposition gegenüber bestimmten Erregern bestimmen.[84]

2.6 Mechanismen der Immunantwort im Geschlechtervergleich

Die Anfälligkeit für Infektionen, der Krankheitsverlauf, Impfantwort und das Risiko für Autoimmunerkrankungen basieren auf Mechanismen der angeborenen und erlernten Immunität. Insgesamt weisen Frauen eine stärkere angeborene und erlernte Immunreaktion als Männer auf, was zu einer schnelleren Beseitigung von Erregern sowie geringeren Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten führt. Gleichzeitig begünstigen aber stärkere Immunreaktionen die Genese von immunvermittelten Erkrankungen. Bei Männern führt eine geringere Aktivierung des Immunsystems zu einer langsameren Beseitigung von Viren und in einigen Fällen zu einer Erregerpersistenz im Gewebe sowie zu einer geringeren durch Impfungen induzierten Immunität.[2] Die stärkere Immunreaktion basiert auf einer gesteigerten Antikörperproduktion in B-Zellen durch Östrogene und Prolaktin.[85] Dieser Effekt ist während der reproduktiven Jahre einer Frau am stärksten ausgeprägt, wenn die Östrogenspiegel am höchsten sind. Androgene haben den gegenteiligen Effekt und können die Antikörperproduktion senken, wie bei Männern mit dem Klinefelter-Syndrom beobachtet wird. Diese haben ähnlich hohe Antikörperspiegel wie Frauen. Durch eine Substitution mit Androgenen können diese Männer jedoch ihre Antikörperwerte auf das physiologische Niveau eines männlichen Individuums wiederherstellen.[86] Zellen der angeborenen Immunität wie Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen exprimieren Hormonrezeptoren und bilden Zytokine wie das antiviral wirkende Interferon alpha (INFα) und Interferon gamma (IFNγ) und antiinflammatorische Interleukine wie Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-4 (IL-4).[85]
Potluri et al. führte 2019 eine Impfstudie an Mäusen mit einem Grippeimpfstoff durch. Nach der Impfung entwickelten erwachsene Weibchen eine stärkere IL-6- und Antikörperreaktion als erwachsene Männchen oder ältere Weibchen. Bei den weiblichen Antikörperreaktionen bestand ein positiver Zusammenhang mit Estradiolkonzentrationen. Geimpfte erwachsene weibliche Mäuse entwickelten Antikörperreaktionen, die sowohl quantitativ als auch qualitativ stärker waren und einen besseren Schutz boten als geimpfte erwachsene Männchen.[87]

2.7 Fragen und Ziele der Forschungsarbeit

Die wissenschaftlichen Fragestellungen lauten wie folgt:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und langanhaltenden Symptomen nach COVID-19?
2. Gibt es in der akuten Phase von COVID-19 geschlechtsspezifische Unterschiede in den Symptomen, die das Auftreten eines PCS begünstigen?
3. Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Antikörperspiegel und dem Auftreten von PCS? Weisen Frauen und Männer mit PCS unterschiedliche Antikörperspiegel auf?

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen individuellen demographischen, geschlechterbasierten und gesundheitlichen Faktoren und einer anhaltenden Krankheitssymptomatik nach Infektion mit SARS-CoV-2. Ein weiterer Kernaspekt ist die Korrelation von COVID-19 Symptomen mit deren outcome. Dabei wird der Fokus auf milde Krankheitsverläufe gelegt. Nicht-hospitalisierte Patient*innen erleiden zumeist einen milden COVID-19 Verlauf und sind dennoch häufig betroffen vom PCS.[88] Eine Kohorte dieses Kollektivs soll in ambulanter Betreuung über mindestens sieben Monate beobachtet und nach Symptomen sowie Sozialverhalten unter der Pandemie befragt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Ziel der durchgeführten Studie war es, einen longitudinalen Verlauf von milden COVID-19 assoziierten Symptomen bei nicht hospitalisierten Patient*innen zu erfassen und diese im Geschlechtervergleich zu analysieren. Daraus konnten Frühsymptome erforscht werden, die ein PCS begünstigen. Dafür wurde eine prospektive Kohortenstudie im Längsschnitt ohne Kontrollgruppe angewendet. Die Daten basieren auf der Studie „Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study“ von Augustin et al.[88] und wurde im Mai 2021 in The Lancet Regional Health Europe publiziert.

Die Studie schloss COVID-19-Genesene ein, die sich vom 6. April 2020 bis zum 02. Dezember 2020 in der Post-COVID-Ambulanz des Universitätsklinikums Köln vorstellten. Anhand öffentlicher Medien wurde zur Teilnahme aufgerufen und auf das Projekt aufmerksam gemacht, was zahlreiche Interessent*innen dazu aufforderte, der Studie beizutreten. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Köln genehmigt.

Zur Beantwortung der Forschungsfragen anhand welcher Symptome einer COVID-19 Erkrankung sich ein längerer oder schwerwiegenderer Verlauf des PCS vorhersagen lässt, wurde ein Fragebogen gewählt. Es wurden zwei unterschiedliche Fragebögen konzipiert, um die Patient*innendaten zu erheben. Der Erstaufnahmebogen enthielt 19 Frageitems, die follow-ups enthielten zehn Frageitems.

Die Studie wurde in der Sprechstunde für post-COVID-Patient*innen in der Infektionsambulanz der Klinischen Infektiologie der Uniklinik Köln unter Leitung von Prof. Dr. Clara Lehmann durchgeführt. Das Ausgeben der Fragebögen erfolgte über das Personal der Ambulanz, das anamnestische Anschlussgespräch, die körperliche Untersuchung sowie die Blutabnahme erfolgt durch Stationsärzt*innen. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde selbstständig durch die Patient*innen vor Ort durchgeführt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen der folgenden Einschlusskriterien konnte eine Teilnahme der Patient*innen erfolgen:

1. Alter ≥18 Jahre
2. zuvor bestätigter SARS-CoV-2 im Abstrich oder Sputum

3. kein Krankenhausaufenthalt aufgrund von COVID-19 in der Vergangenheit
4. Erstvorstellung sechs Wochen nach Auftreten der Symptome oder nach einem positiven SARS-CoV-2-Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR-Test), falls keine Symptome vorlagen

Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit fehlendem oder negativem Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion mittels PCR-Test.

3.3 Follow-ups

Jede Person wurde unabhängig von Symptomen und Antikörperstatus zu follow-ups nach vier und nach sieben Monaten eingeladen. Bei jeder Nachuntersuchung wurden Symptome anhand eines Fragebogens erfragt, von ärztlichem Personal körperlich untersucht und eine Blutentnahme zur Bestimmung der SARS-CoV-2-Immunglobuline G (IgG) im Serum durchgeführt.

3.4 Serologie und Antikörperbestimmung

Bei den serologischen Tests wurde der Euroimmun anti-SARS-CoV-2 ELISA für IgG (EuroimmunDiagnostik, Lübeck, Deutschland). verwendet, welcher auf die S1-Domäne des Spike-Proteins abzielt. Folgende Interpretationen des IgG-Werts wurden gemäß den Empfehlungen des Herstellers verwendet: als positiv, wenn das Verhältnis Extinktionswert der Probe und Extinktionswert des Kalibrators ≥1.1 war, im Grenzbereich zwischen <1.1 und ≥0.8 und negativ bei <0.8.

Patient*innen wurden anhand der IgG-Titer beim ersten Besuch in drei Gruppen eingeteilt: IgG niedrig ≤1.1, IgG mittel 1.2-4.0 und IgG hoch >4.0, um bei der Auswertung der Antikörper eine differenzierte und aussagekräftige Analyse der immunologischen Reaktion zu ermöglichen.

3.5 Literaturrecherche

Begleitend wurde eine Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken von Pubmed durchgeführt und Studien ausgewählt, welche in englischer oder deutscher Sprache verfasst sind.

3.6 Fragebögen

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Fragebögen. Bei Aufnahme in die Studie wurde von Patient*innen einmalig ein Erstvorstellungsbogen ausgefüllt, zu follow-ups ein Wiedervorstellungsbogen.
Demographische Daten wurden nur im Erstvorstellungsbogen erhoben und als Patient*innenakte im elektronischen Karteisystems der Uniklinik ORBIS angelegt, wenn nicht bereits registriert. Zu den relevanten demographischen Daten gehörten Geschlecht, Geburtsdatum und Wohnort. Sämtliche Patient*innendaten wurden in Folge für die Auswertung pseudonymisiert. Der Wiedervorstellungsbogen beinhaltete 11 Fragen, davon hatten 9 Fragen ein dichotomes Antwortformat (Ja/Nein) zur aktuellen Symptomfreiheit (mit „Ja, seit DD/MM/YYY“ und „Nein“), Alltagsbewältigung, Medikamentenänderungen, Schulpflicht der Kinder, Reiseanamnese und Arbeitsumfeld bzw. home-office-Tätigkeit. Letztere waren relevante Informationen zur Nachvollziehbarkeit der Virustransmission.
Bei den Fragen zu aktuellen Symptomen und angewandten Schutzmaßnahmen konnten Patient*innen Mehrfachantworten aus vorgegebenen Antwortmöglichkeiten angeben oder eigene Angaben machen, falls die zutreffende Antwortmöglichkeit fehlte (Mischform aus offenen und geschlossenen Fragen), allerdings ohne die Möglichkeit, den Grad der Symptome zu bewerten.

Die Abfragen zur aktuellen Symptomatik im Zusammenhang mit COVID-19 umfasste folgende Elemente:

- Fieber
- Husten
- Halsschmerzen
- Schnupfen
- Gliederschmerzen
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Geschmacksveränderungen
- Geruchsveränderungen
- Haarausfall
- Erschöpfung
- Kurzatmigkeit

- Sensibilitätsstörungen
- Konzentrationsstörungen
- Sonstige
- Keine Symptome

Zu den aktuellen Schutzmaßnahmen waren folgende Elemente anzukreuzen:

- Behelfsmaske
- Maske als Medizinprodukt (FFP2/3 oder chirurgischer Maskenschutz
- Handschuhe
- Händedesinfektionsmittel
- Abstand halten
- Corona-App

Für alle Patient*innen galten die gleichen Rahmenbedingungen, da in der Studie ausschließlich der Fragebogen verwendet wurde, welcher vor Ort in der Ambulanz ausgefüllt und abgegeben wurde.
Der Erstvorstellungsbogen sowie der Wiedervorstellungsbögen sind im Anhang zu finden.

3.7 Statistische Methoden

Die in den Fragebögen erhobenen demographischen und symptombezogenen Daten wurden systematisch in elektronischen Fallberichtsformularen aufgenommen und dokumentiert. Die Auswertung erfolgte anhand der von der Uniklinik Köln entwickelten online-Kohortenplattform ClinicalSurveys.net.
Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm R Version 2023.09.1+494.
Zur Beschreibung der deskriptiven Daten metrischer Variablen (Median, arithmetisches Mittel) sowie Streuungsmaße (Interquartilsabstand (IQR), Standardabweichung) verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.
Zusammenhänge mit dem Geschlecht wurden bei kategorialen Variablen mithilfe des Chi²-Unabhängigkeitstests überprüft und bei metrischen Variablen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben.
PCS wurde definiert für alle Teilnehmenden, die zum ersten und/oder zweiten Wiedervorstellungtermin langanhaltende Symptome angegeben hatten. Zur Analyse der

Vorhersage von PCS über Akutsymptome und Geschlecht wurden logistische Regressionsmodelle berechnet. Hierfür wurde jeweils das Geschlecht, das Akutsymptom und die Interaktion der beiden als Prädiktoren für PCS verwendet.

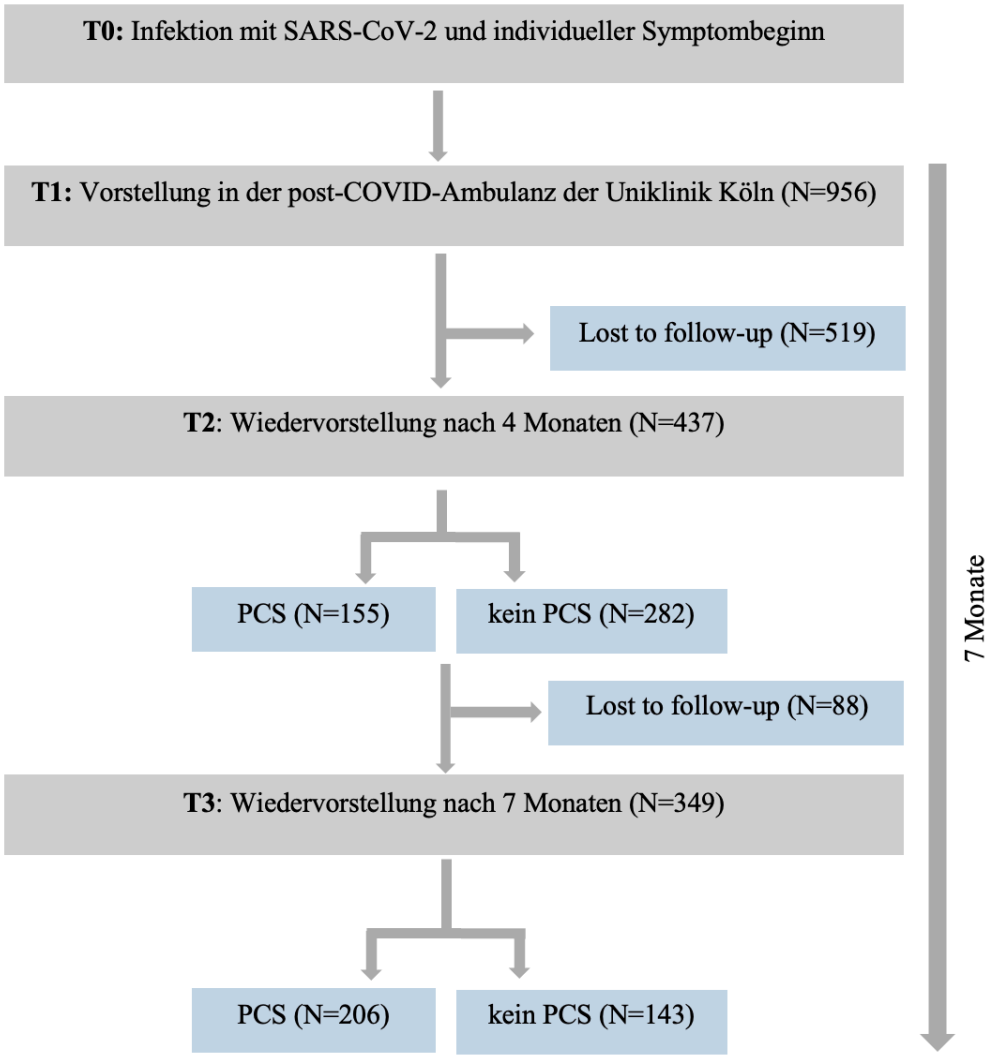
Für alle logistischer Regressionen wurden Odds Ratio (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall (CI) angegeben. Für Variablen deren Aktionsterm mit dem Geschlecht ein Signifikanzniveau $\alpha = 0.2$ unterschritt, wurde schließlich eine multivariate logistische Regression berechnet. Das Signifikanzniveau für alle Analysen wurde auf $\alpha = .05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer*innen

In der Studie wurden die Daten aller COVID-19 genesener Patient*innen des Zeitraums 06.04.2020-02.12.2020 erfasst, welche sich in der post-COVID-Ambulanz des Universitätsklinikums in Köln vorstellten.

***Abbildung 4**: Flussdiagramm zum Studienablauf*



Anmerkung: PCS = Langanhaltende Symptome entweder zu T2 oder zu T3

Dies waren insgesamt 956 Patient*innen. Davon wurden 437 bis zum zweiten follow-up nach 4,3 Monaten und 349 bis zum dritten follow-up nach 6,8 Monaten begleitet. 516/519 Studienabbrecher*innen nach Erstvorstellung wurden telefonisch angerufen, wobei 60,1% (310/516) erreicht werden konnten. Nach drei unbeantworteten Versuchen wurden 39,9% der Telefonanrufe (206/516) als unbeantwortet bewertet.
Follow-ups erfolgten nach Symptombeginn (T0) in Zeitintervallen von 12-16 Wochen. Daraus ergab sich ein Cluster von drei follow-up Phasen: T1 nach 1,7 Monaten (IQR 1.4-2.1), T2 nach 4,3 Monaten (IQR 3.7-4.9) und T3 nach 6,8 Monaten (IQR 6.2-7.8).
Erstaufnahmen (T1) begannen zum 06. April 2020. Die letzten in der Studienkohorte aufgenommenen Daten wurden bei Drittvorstellung (T3) am 02. Dezember 2020.
Fragebögen, bei denen unstimmige oder sich widersprechende Antworten gegeben wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

***Tabelle 1**: Alter und Geschlecht der Teilnehmer*innen*

	Frauen (N=515)	**Männer** (N=441)	**Gesamt** (N=956)
Alter			
Min, Max	18, 78	18, 76	18, 78
Median [Q1 - Q3]	43.0 [30.0 - 52.0]	45.0 [32.0 - 54.0]	43.0 [31.0 - 53.0]
Mittelwert [SD]	41.8 [12.9]	43.5 [13.3]	42.6 [13.1]

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Teilnehmer*innen der Studie. Von den insgesamt 956 Patient*innen waren 441 männlich und 515 weiblich, eine Person gab kein Geschlecht an. Das Alter der Patient*innen erstreckte sich von 18 bis 78 Jahre. Das Medianalter beim ersten Besuch betrug 43 Jahre (IQR 31-52 Jahre).
Frauen waren zwischen 18 und 78 Jahre alt mit einem Medianalter von 43 Jahren (IQR 30-52). Männer waren zwischen 18 und 76 Jahre alt und deren Medianalter betrug 45 Jahre (IQR 32-54). In Bezug auf das Alter bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Geschlechtern ($t(954) = -1.93$, $p = .053$).

4.2 Symptome in der Akutphase nach SARS-CoV-2 Infektion im Geschlechtervergleich

Tabelle 2: *Akutsymptome, aufgeschlüsselt nach Geschlecht*

Akutsymptom	**Frauen** (N=515)	**Männer** (N=441)	**Gesamt** (N=956)
Fieber	208 (40.4%)	219 (49.7%)	427 (44.7%)
Husten	328 (63.7%)	288 (65.3%)	616 (64.4%)
Halsschmerzen	212 (41.2%)	142 (32.2%)	354 (37.0%)
Schnupfen	197 (38.3%)	134 (30.4%)	331 (34.6%)
Gliederschmerzen	271 (52.6%)	238 (54.0%)	509 (53.2%)
Kopfschmerzen	311 (60.4%)	197 (44.7%)	508 (53.1%)
Diarrhoe	112 (21.7%)	70 (15.9%)	182 (19.0%)
Geschmacksveränderungen	341 (66.2%)	224 (50.8%)	565 (59.1%)
Geruchsveränderungen	310 (60.2%)	209 (47.4%)	519 (54.3%)

Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, waren die häufigsten Symptome in der akuten Krankheitsphase Husten (64,4% bzw. 616/956), Geschmacksveränderungen (59,1% bzw. 565/956), Geruchsveränderungen (54,3% bzw. 519/956), Körperschmerzen (53,2% bzw. 509/956), Kopfschmerzen (53,1% bzw. 508/956) und Fieber (44,7% bzw. 427/956).

***Abbildung 5**: Diagramm zur Häufigkeit der Akutsymptome bei Männern*

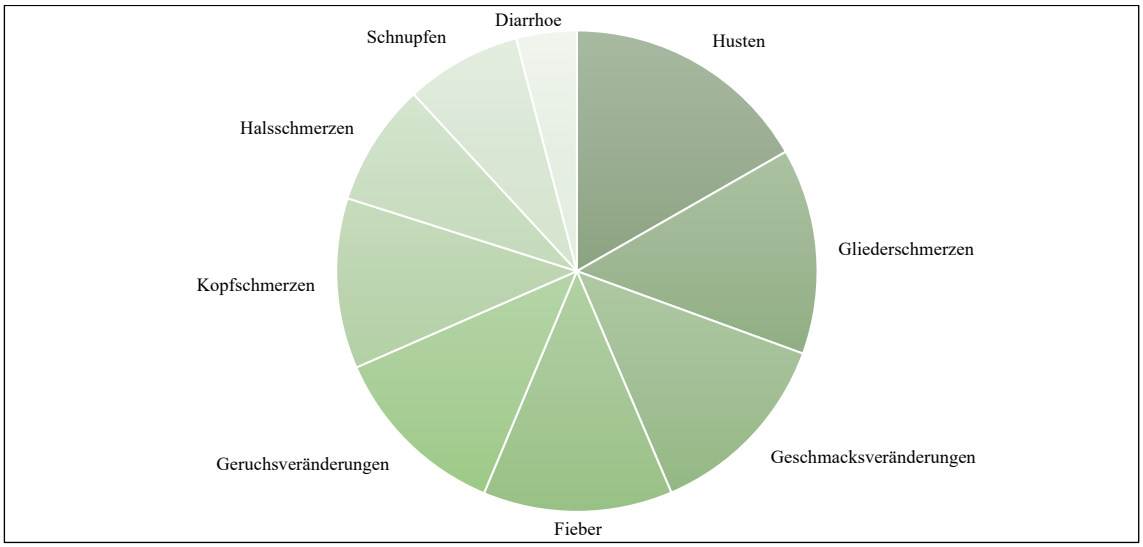
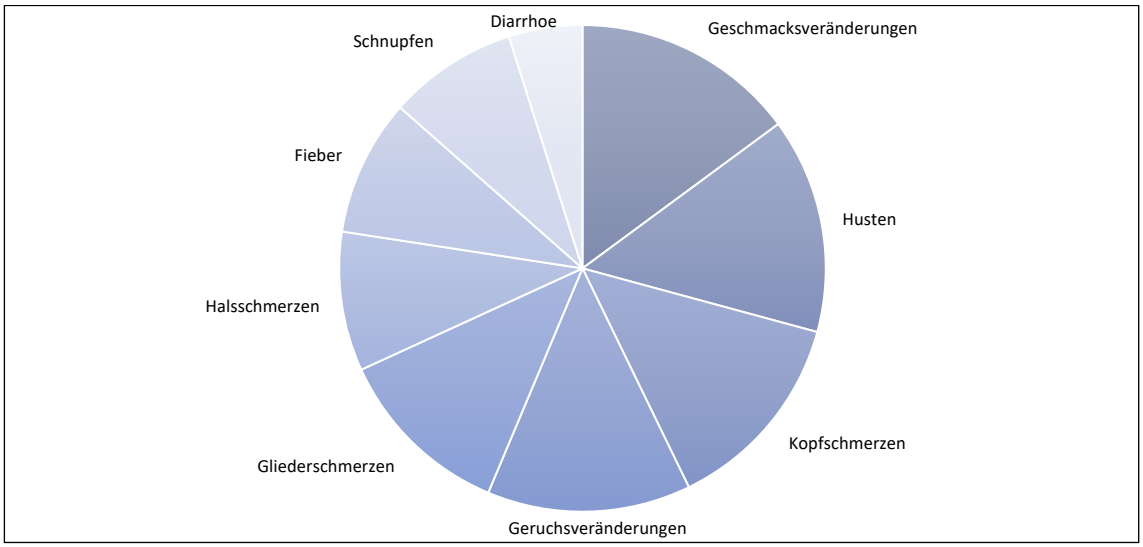


***Abbildung 6**: Diagramm zur Häufigkeit der Akutsymptome bei Frauen*



Die Abbildungen 5 und 6 geben eine Übersicht über die Häufigkeit der Akutsymptome nach Geschlecht. Frauen zeigten häufiger Halsschmerzen, Schnupfen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Geschmacksveränderungen sowie Geruchsveränderungen. Im Gegensatz dazu hatten Männer häufiger Fieber und Husten. Einen eindeutig signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Symptom bestand bei Geschmacksveränderungen ($Chi^2(1)= 22.7$, $p<.001$), Geruchsveränderungen ($Chi^2(1)= 15.2$, $p<.001$), Kopfschmerz ($Chi^2(1)= 22.9$, $p<.001$), Fieber

(Chi²(1) = 8.0, p = .005), Halsschmerzen (Chi²(1) = 7.8, p = .005), Schnupfen (Chi²(1) = 6.2, p = .013) und Diarrhoe (Chi²(1) = 4.9, p = .026). Die Effektstärke ist auf Basis des Cramers V bei den Symptomen Kopfschmerz, Geschmacksveränderungen und Geruchsveränderungen als niedrig bis mittel einzustufen. 4,4% (42/956) der mit SARS-CoV-2 infizierter Patient*innen waren asymptomatisch.

4.3 Symptomverlauf und Post Covid Syndrom

Tabelle 3: *Häufigkeit der Symptome zur Erstvorstellung T1 und follow-ups T2 und T3, aufgeschlüsselt nach Geschlecht*

	T1		**T2**		**T3**	
Geschlecht	w (N=515)	m (N=441)	w N=(253)	m (N=184)	w (N=201)	m (N=148)
Symptom						
Fieber	208 (40.4%)	219 (49.7%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0 (0%)
Husten	328 (63.7%)	288 (65.3%)	13 (5.1%)	3 (1.6%)	11 (5.5%)	3 (2.0%)
Halsschmerzen	212 (41.2%)	142 (32.2%)	9 (3.6%)	3 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Schnupfen	197 (38.3%)	134 (30.4%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Gliederschmerzen	271 (52.6%)	238 (54.0%)	11 (4.3%)	5 (2.7%)	7 (3.5%)	4 (2.7%)
Kopfschmerzen	311 (60.4%)	197 (44.7%)	16 (6.3%)	2 (1.1%)	12 (6.0%)	1 (0.7%)
Diarrhoe	112 (21.7%)	70 (15.9%)	2 (0.8%)	0 (0%)	3 (1.5%)	1 (0.7%)
Geschmacks-veränderungen	341 (66.2%)	224 (50.8%)	**33 (13.0%)**	**15 (8.2%)**	**28 (13.9%)**	**9 (6.1%)**
Geruchsveränderungen	310 (60.2%)	209 (47.4%)	**37 (14.6%)**	**17 (9.2%)**	**32 (15.9%)**	**18 (12.2%)**
Müdigkeit			**33 (13.0%)**	**10 (5.4%)**	**36 (17.9%)**	**13 (8.8%)**
Atemnot			**29 (11.5%)**	**9 (4.9%)**	**37 (18.4%)**	**11 (7.4%)**
Haarausfall			4 (1.6%)	1 (0.5%)	9 (4.5%)	0 (0%)

Anmerkungen: w = weiblich, m = männlich

Zur zweiten Vorstellung nach 4 Monaten wurden Geruchsveränderungen 12,4% (54/437), Geschmacksveränderungen 11% (48/437), Müdigkeit 9,8% (43/437) und Kurzatmigkeit 8,7% (38/437) geschlechterunabhängig als häufigste Symptome angegeben, wie in Tabelle 3

dargestellt. 57 gaben an, nicht frei von COVID-19 Symptomen zu sein. Nach 7 Monaten waren die Symptome weiterhin ähnlich verbreitet: Geruchsveränderungen 14,3% (50/349), Geschmacksveränderungen 10,6% (37/349), Müdigkeit 14% (49/349) und Kurzatmigkeit 13,8% (48/349). Weitere Symptome, die nach 7 Monaten vorhanden waren, waren Kopfschmerzen 3,7% (13/349), Haarausfall 2,6% (9/349), Husten 4% (14/349) und Diarrhoe 1,1% (4/349). Hier gaben insgesamt 55 Patient*innen an, nicht frei von COVID-19 Symptomen zu sein. 39 gaben an, den Alltag nicht bewältigen zu können. Gründe dafür waren Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Erschöpfungszustände, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, mangelnde Kondition und Belastbarkeit, Schläfrigkeit.
Im Geschlechtervergleich zeigte sich, dass Frauen mehr Husten, Kopfschmerz, Geschmacks- und Geruchsveränderungen aufwiesen als Männer. Auch in den Kategorien Atemnot und Müdigkeit waren die Frauen häufiger betroffen. Zum dritten Vorstellungszeitpunkt gaben Frauen zudem Haarausfall an.
Das Vorhandensein von mindestens einem der vier am häufigsten vorkommenden Symptome (Geruchsveränderungen, Geschmacksveränderungen, Müdigkeit oder Atemnot) im vierten und/oder siebten Monat wurde geschlechterunabhängig als PCS zusammengefasst. Nach vier Monaten wiesen demnach bereits 27,92% (122/437) und nach sieben Monaten 34,67% (121/349) der Patient*innen ein PCS auf.

Gemäß dieser Definition wurde für nachfolgende Analysen die Stichprobe von T2 verwendet und darunter alle als PCS kodiert, die entweder zu T2 oder T3 PCS aufwiesen, was für 155 Personen zutrifft.

4.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und PCS

***Abbildung 7**: Geschlechterverteilung bei Teilnehmer*innen ohne und mit PCS*

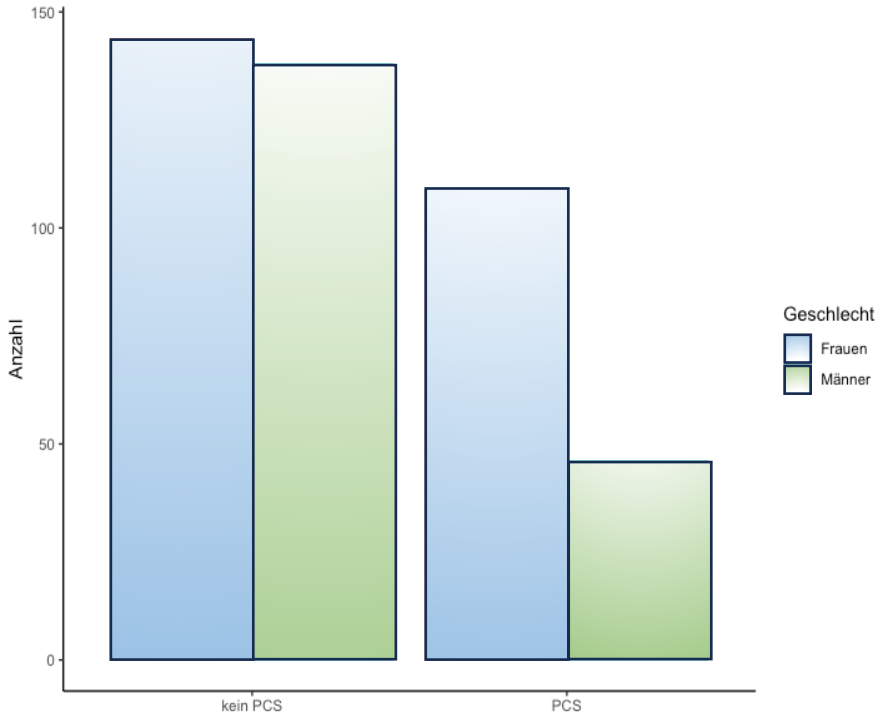


***Tabelle 4:** Häufigkeit des Post-Covid-Syndroms, aufgeschlüsselt nach Geschlecht*

Post-Covid-Syndrom	**Frauen** (N=253)	**Männer** (N=184)	**Gesamt** (N=437)
nein	144 (56.9%)	138 (75.0%)	282 (64.5%)
ja	109 (43.1%)	46 (25.0%)	155 (35.5%)

Abbildung 7 und Tabelle 4 zeigen die Stichprobe zum Zeitpunkt T2. Diese umfasste 437 Personen, von denen 155 (35,5%) im Laufe der Studie PCS bekamen. 109/155 (43,1%) waren weiblich und 46/155 (25%) männlichen Geschlechts. Hier liegt ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Geschlecht und PCS vor mit $Chi^2(1) = 14.44$, $p < .001$. Die Effektstärke ist auf Basis des Cramers V = 0.19 als klein einzuordnen.

Tabelle 5: *Alter bei Diagnosestellung Post-Covid-Syndrom*

	Frauen (N=253)	**Männer** (N=184)	**Gesamt** (N=437)
Alter bei PCS			
Min, Max	18, 78	20, 71	18, 78
Median [Q1 - Q3]	46 [33 - 54]	46 [32 - 56]	46 [32 - 54]
Mittelwert [SD]	44.2 [12.6]	44.8 [13.3]	44.5 [12.9]

Wie in Tabelle 5 dargestellt, lag das Alter der Patient*innen zwischen 18 und 78 Jahren. Das Medianalter der PCS-Patient*innen war 46 Jahre (IQR 32-54). Frauen waren zwischen 18 und 78 Jahre alt und wiesen ein Medianalter von 46 (IQR 33-54) auf. Von PCS betroffene Männer der Kohorte waren zwischen 20 und 71 Jahre alt, hatten ebenfalls ein Medianalter von 46 (IQR 32-56). In Bezug auf das Alter bei PCS bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Geschlechtern ($t(954) = -1.93$, $p = .053$).

4.5 Zusammenhang zwischen geschlechterspezifischen Akutsymptomen und Auftreten eines PCS

Um der Fragestellung nachzugehen, ob sich der Zusammenhang zwischen Akutsymptomen und PCS zwischen Männern und Frauen unterscheidet, wurde eine Regression mit Interaktionsterm berechnet. Als unabhängige Variablen wurden Symptome und Geschlecht gewählt und untersucht wird deren Effekt auf PCS als abhängige Variable.

Tabelle 6: *Wahrscheinlichkeiten für PCS unter jeweiligem Akutsymptom, aufgeschlüsselt nach Geschlecht*

Akutsymptom	**Frauen** (N=253)	**Männer** (N=184)	**Gesamt** (N=437)	**OR** (95% CI)	**p-Wert**
Fieber	44.3%	24%	34.7%	1.02 (0.68-1.52)	0.95
Husten	48.2%	27.3%	39.5%	1.74 (1.13-2.73)	**0.01**
Halsschmerzen	46.4%	25.4%	38.1%	1.17 (0.77-1.76)	0.47
Schnupfen	45.9%	21.3%	31.6%	0.73 (0.48-1.12)	0.15
Gliederschmerzen	36.6%	29.6%	40.8%	1.69 (1.13-2.54)	**0.01**
Kopfschmerzen	45.4%	24.7%	37.8%	1.15 (0.77-1.73)	0.5
Diarrhoe	51.7%	34.5%	46%	1.63 (0.99-2.64)	**0.05**
Geschmacksveränderungen	51.9%	30.4%	44.1%	2.38 (1.56-3.68)	**<.001**
Geruchsveränderungen	55%	35.3%	47.9%	3.22 (2.11-4.98)	**<.001**

Anmerkungen: p-Wert als Ergebnis des Effektes des jeweiligen Akutsymptoms auf PCS in einer logistischen Regression mit Akutsymptom und Geschlecht. OR und p-Werte gelten für die Gesamtanzahl (N=437).

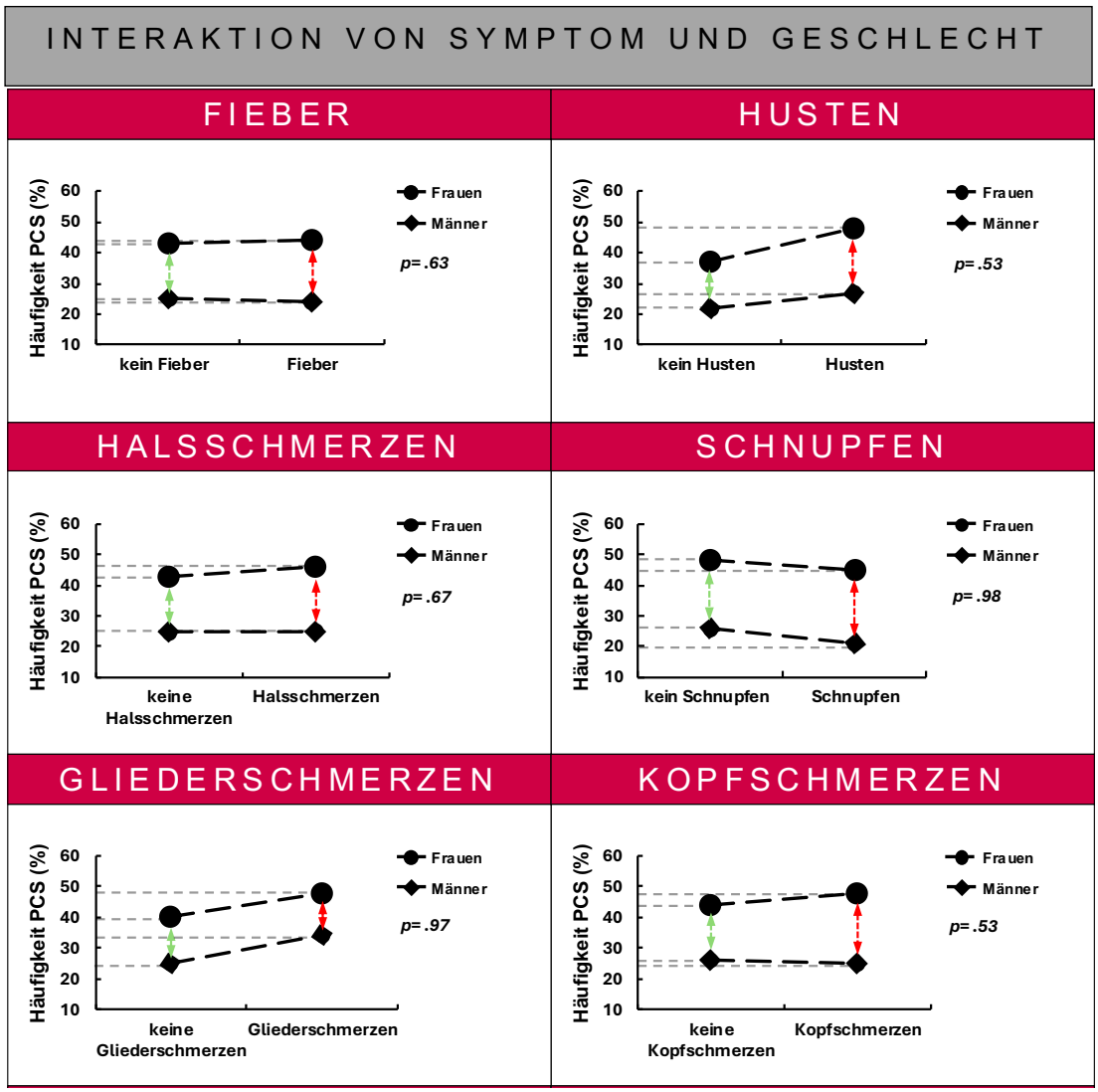
Der Haupteffekt der Analyse ist in Tabelle 6 dargestellt und zeigt einen signifikanten Zusammenhang auf die Entwicklung von PCS bei Husten (p=.01), Gliederschmerzen (p=.01), Diarrhoe (p=.05), Geruchsveränderungen (p<.001) und Geschmacksveränderungen (p<.001). Das weibliche Geschlecht war unter allen Akutsymptomen mit höheren Wahrscheinlichkeiten PCS zu entwickeln assoziiert als das männliche Geschlecht.

Der Interaktionsterm als zusätzlicher Prädiktor wird aus der Multiplikation von Symptom und Geschlecht gebildet. Bei einem Signifikanzniveau von α =.2 bestand für keines der Symptome eine signifikante Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Akutsymptom als Prädiktoren für PCS (Fieber (p=.63), Husten (p=.53), Halsschmerzen (p=.67), Schnupfen (p=.98), Gliederschmerzen (p=.97), Kopfschmerzen (p=.53), Diarrhoe (p=.85),

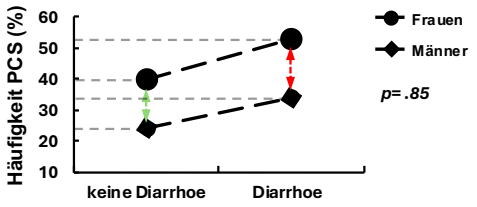
Geschmacksveränderungen (p=0.31), Geruchsveränderungen (p=.64)). Da sich alle Analysen über dem Signifikanzniveau von α = .05 befinden, wird auf die multivariable logistische Regression verzichtet.

Die Abbildung 8 zeigt die Wechselwirkungen zwischen Akutsymptom und Geschlecht als Prädiktor für die Entwicklung eines PCS.

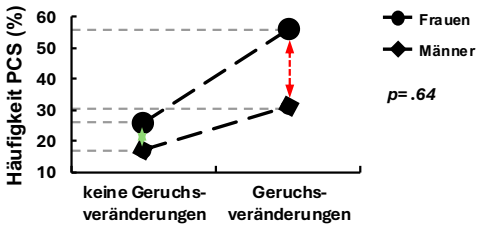
Abbildung 8: *Darstellung der Interaktionsanalyse nach Symptom.*



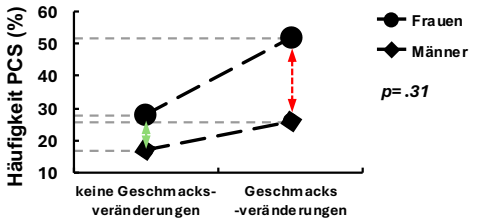
DIARRHOE



GERUCHSVERÄNDERUNG



GESCHMACKSVERÄNDERUNG



4.6 IgG-Spiegel im Geschlechtervergleich

Unabhängig von PCS zeigten Frauen niedrigere IgG-Werte in der Akutphase als Männer. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und IgG konnte nachgewiesen werden ($Chi^2(2) = 23.44$, $p<.001$). Die Effektstärke ist auf Basis des Cramers V als schwach einzustufen.

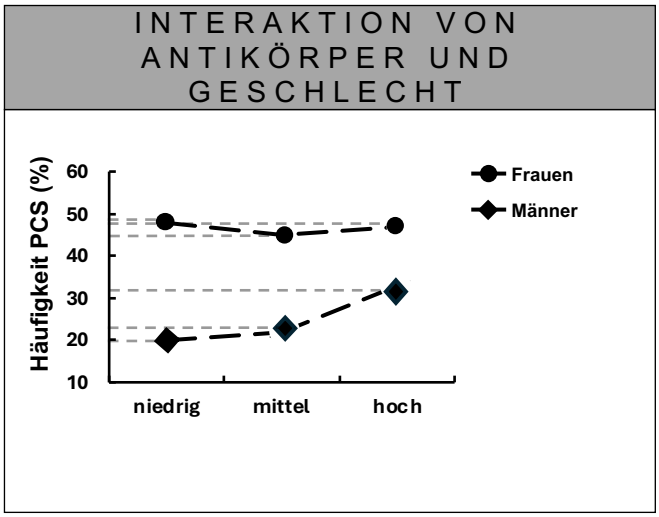
Tabelle 7: *IgG-Titer zur Erstaufnahme, aufgeschlüsselt nach Vorhandensein von PCS und nach Geschlecht*

	Frauen		**Männer**		**Gesamt**	
PCS	nein (N=136)	ja (N=106)	nein (N=130)	ja (N=43)	nein (N=266)	ja (N=149)
IgG-Titer						
niedrig	49 (36.0%)	**41 (38.7%)**	28 (21.5%)	**6 (14.0%)**	77 (28.9%)	47 (31.5%)
mittel	58 (42.6%)	41 (38.7%)	62 (47.7%)	16 (37.2%)	120 (45.1%)	57 (38.3%)
hoch	29 (21.3%)	**24 (22.6%)**	40 (30.8%)	**21 (48.8%)**	69 (25.9%)	45 (30.2%)

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit der Teilnehmenden nach IgG-Spiegel in der Stichprobe von T2 und deren Verteilung auf PCS und Geschlecht. Unter den Teilnehmenden ohne PCS hatten 28,9% (77/415) einen niedrigen, 45,1% (120/415) einen mittelhohen und 25,9% (69/415) einen hohen IgG-Titer in der Akutphase. Die Gruppe der mittelhohen IgG-Titer war somit am größten. Diejenigen, die im Verlauf PCS entwickelten, hatten zu 31,5% (47/415) einen niedrigen, zu 38,3% (57/415) einen mittelhohen und zu 30,2% (45/415) einen hohen IgG-Titer.

Der Geschlechtervergleich bei PCS-Betroffenen zeigt, dass Frauen eher eine größere Wahrscheinlichkeit für niedrigen IgG-Titer (38,7%) und Männer eher eine größere Wahrscheinlichkeit für hohe IgG-Titer (48,8%) aufwiesen. Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und IgG in der PCS-Kohorte ist statistisch signifikant ($Chi^2(2)= 12.90$, $p < .001$). Die Effektstärke ist auf Basis des Cramers V = .294 als klein bis moderat einzustufen.

Abbildung 9: *Darstellung der Interaktionsanalyse von Antikörperspiegel in der Akutphase und Geschlecht.*



Die logistische Regression zeigt inwiefern Geschlecht und IgG-Titer als Prädiktoren für PCS wechselwirken und ist in Abbildung 9 dargestellt. Sie zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für PCS generell zwar größer war für Frauen als für Männer war, jedoch kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der IgG-Titer mit oder ohne PCS vorhanden war.
22 Personen hatten keine Serumprobe abgegeben und wurden daher nicht berücksichtigt.

4.7 Umgang mit fehlenden Werten

Eine Person gab kein Geschlecht an und wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen. 50 Personen gaben bei Erstvorstellung T1 keine Serumprobe ab, da die restlichen Werte vorhanden waren, wurden sie für die restlichen Analysen mitkalkuliert. Insgesamt kamen 519 Personen nach T1 und 88 Personen nach T2 nicht wieder und wurden als Studienabbrecher*innen im lost to follow-up (LTFU) gezählt. Diese wurden telefonisch kontaktiert und zu COVID-19 relevanten Symptomen sowie deren Alltagsbewältigung befragt. Listenweise ausgeschlossene Teilnehmer*innen waren demnach Personen, die kein Geschlecht angaben, LTFU und schließlich drop-outs derer, die bei T2 und T3 kein PCS aufwiesen.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, mögliche Auswirkungen des Geschlechts auf Langzeitfolgen einer milden COVID-19 Erkrankung zu untersuchen. Gegenstand der Studie war eine Kohorte SARS-CoV-2 Infizierter und deren Angaben zu Symptomen, sowie eine Analyse der Antikörper über einen Zeitraum von sieben Monaten.

Die initial gestellten Forschungsfragen können wie folgt beantwortet werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und langanhaltenden Symptomen nach COVID-19?

Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen ein stärkeres Risiko haben, langanhaltende Symptome über bis zu sieben Monate zu entwickeln als Männer.

2. Gibt es in der akuten Phase von COVID-19 geschlechtsspezifische Unterschiede in den Symptomen, die das Auftreten eines PCS begünstigen?

Geschmacksveränderungen, Geruchsveränderungen, Gliederschmerzen und Husten in der akuten Phase der Krankheit begünstigen die Entwicklung eines Post-Covid Syndroms, wobei der Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und PCS nicht vom Geschlecht abhängig ist.

3. Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Antikörperspiegel und dem Auftreten von PCS? Weisen Frauen und Männer mit PCS unterschiedliche Antikörperspiegel auf?

Die initialen Antikörperspiegel waren bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern, jedoch unabhängig von der Entwicklung eines PCS oder nicht.

Bei der Auswertung fiel ein relativ junges Durchschnittsalter sowohl männlicher als auch weiblicher Teilnehmer*innen auf. Dies ist vermutlich durch die Restriktionen in der Pandemie erklärbar, weshalb ältere Personen ohne akute oder lebensbedrohliche Beschwerden das Krankenhaus mieden. Das Alter der von PCS betroffenen Teilnehmer*innen unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen.

5.1 Zusammenhänge zwischen Geschlecht und PCS

Die Vorliegende Studie zeigt, dass Frauen ein stärkeres Risiko für PCS haben als Männer. Bisher konzentriert sich nur eine begrenzte Anzahl veröffentlichter Studien auf nicht-hospitalisierte Patient*innen und auf PCS aus einer geschlechtsspezifischen Perspektive. Sowohl Maglietta et al. als auch Thompson et al. zeigten in Kohorten mit schwerwiegenden und hospitalisierten COVID-19 Verläufen unter den Studienteilnehmer*innen einen Geschlechterunterschied auf, in dem die Frauen signifikant häufiger PCS entwickelten.[89,42] Unter nicht-hospitalisierten Patient*innen, wie Sudre et al. bereits im Oktober 2020 in einer großen Kohorte zeigte, stellte das weibliche Geschlecht neben BMI, Anzahl der Akutsymptome und hohem Alter, ein prognostisch relevanter Faktor für PCS dar.[44] Bei Rodríguez-Onieva et al. war der Anteil an Frauen, die PCS entwickelten, fast doppelt so hoch wie bei den Männern der Kohorte.[90] Dies deckt sich mit dem vorliegenden Ergebnis, dass Frauen mit einer signifikant größeren Wahrscheinlichkeit PCS entwickeln als Männer. Im Gegensatz dazu, zeigte eine in Deutschland durchgeführten Studie von Hartung et al. mit 3038 Patient*innen, dass das männliche Geschlecht ein signifikanter Prädiktor für langanhaltende depressive und neurokognitive Symptome wie Fatigue und Kopfschmerz war.[91]
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass während es bei der Symptomschwere der Akutsymptome Unterschiede zwischen hospitalisierten und nicht hospitalisierten Patient*innen zu geben scheint, das höhere Risiko von PCS für Frauen unabhängig von der ursprünglichen Schwere der Krankheit zu beobachten ist.

Geschlechtsspezifische langanhaltende Symptome wurden in dieser Studie nicht untersucht, werden hier aber aus anderen Studien angeführt. Tan et al. beschrieben in einer Metaanalyse, dass Geruchs- und Geschmacksveränderungen aufgrund von epithelialer und glandulärer Schädigung mit Entzündungsprozessen der Geruchs- und Geschmackszellen nach sechs Monaten fortbestehen. Frauen waren dabei disproportional häufiger in der Akutphase und über einen längeren Zeitraum betroffen als Männer[92], was mit den vorliegenden Ergebnissen im Einklang steht.
Gastrointestinale Symptome wurden auch bei anderen Infektionen mit respiratorischen Viren beobachtet[93] und stützen die These, dass der Darm als Virusreservoir dienen und langanhaltende Symptome begünstigen kann.[17] Die unterschiedliche Ausprägung dieser Symptome im Geschlechtervergleich oder wie sich das Geschlecht auf die GI-assoziierten pathophysiologischen Mechanismen von PCS auswirken könnte, wurde bisher kaum

erforscht. Eine retrospektive Studie von Blackett et al. konnte keine Signifikanz zwischen langanhaltenden gastrointestinalen Symptomen wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen nach COVID-19 im Vergleich zu Männern aufwiesen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Symptomprävalenz nach drei Monaten und dem weiblichen Geschlecht zeigte sich nur bei abdominellen Schmerzen. Bei der Studie handelte es sich um Patient*innen mit schweren und hospitalisierten COVID-19 Verläufen.[94] Da außerdem im hier untersuchten Kollektiv ausschließlich Diarrhoe als gastrointestinales Symptom erfragt wurde, sind die Ergebnisse möglicherweise nicht direkt vergleichbar. Eine ausreichende Datenlage zu Ursachen für die geschlechtsdivergente Ausprägung liegt zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Weiterführende Studien zum Zusammenspiel des Darmmikrobioms und der Immunantwort des Wirts gegen SARS-CoV-2 im Geschlechtervergleich sind dringend notwendig, um dieses besser zu verstehen.

Zu beachten ist hier außerdem das Fehlen einer konsistenten Definition für langanhaltende Symptome. Dies macht den Vergleich von Ergebnissen zwischen aktuellen Studien schwierig. Pan et al. fanden in einer im April 2023 publizierten Studie heraus, dass nur ungefähr ein Drittel von 295 veröffentlichten Studien offizielle Definitionen verwendeten. Stattdessen verwendeten die meisten Studien ihre eigenen Definitionen für langanhaltende Symptome, während 64 Studien PCS überhaupt nicht definierten.[14]

5.2 Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Akutsymptomen mit Auswirkung auf PCS

Die Akutsymptome Husten, Gliederschmerzen, Diarrhoe, Geschmacks- und Geruchsveränderungen erhöhten geschlechterunabhängig signifikant die Wahrscheinlichkeit für PCS. Bestimmte Akutsymptome traten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Dazu zählten insbesondere Geschmacks- und Geruchsveränderungen, die mit der hier gewählten Definition von PCS in Verbindung stehen, was eine Erklärung für die häufigere Ausprägung von PCS bei Frauen als bei Männern in der vorliegenden Kohorte liefert.

Unabhängig von PCS zeigte sich in der Akutphase der Erkrankung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einzelnen Symptomen. Hier waren Geschmacks- und Geruchsveränderungen, Kopfschmerz, Halsschmerzen, Schnupfen und Diarrhoe bei weiblichen Patientinnen signifikant häufiger, während Fieber bei männlichen

Patienten signifikant häufiger auftrat. Andere Studien berichteten ähnliche Ergebnisse. Zum Beispiel stellten Sylvester et al. unter 4246 Studien, welche vor 2022 veröffentlicht wurden, fest, dass Frauen mit COVID-19 signifikant häufiger unter respiratorischen Symptomen, Geschmacks- und Geruchsveränderungen und psychischen Symptomen litten.[95] Auch Lechien et al. und Elibol berichteten ähnliche Ergebnisse bei Patient*innen mit mild-moderaten COVID-19 Erkrankung: Frauen waren signifikant stärker von Geschmacks- und Geruchsveränderungen betroffen.,[96,97]

Ein oft zitierter Geschlechterunterschied ist die erhöhte Mortalitätsrate und Symptomschwere bei Männern im Vergleich zu Frauen. Dies konnte sowohl in hospitalisierten als auch in nicht-hospitalisierten Studienkohorten mit milden Krankheitsverläufen festgestellt werden[98]. Begründet wird dies durch unterschiedliche immunologische Pathomechanismen in der akuten und chronischen Krankheitsphase. Frauen sind durch ihre stärker ausgeprägte interferon- und humorale Immunreaktion besser in der Lage, in der akuten Phase die Virusreplikation zu kontrollieren. In der chronischen Phase deuten vermehrt Autoantikörper, insbesondere bei Frauen, auf einen anderen Pathomechanismus der Immunaktivierung hin.[55,54]

Die meisten Veröffentlichungen zu geschlechtsspezifischen Ausprägungen von COVID-19 beziehen sich jedoch auf hospitalisierte oder schwerkranke Krankheitsverläufe.

Bezüglich der Hypothese, dass das Geschlecht den Effekt des Akutsymptoms auf PCS moderiert, zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Symptomen und Geschlecht auf PCS. Dies bedeutet, dass die Auswirkung von Akutsymptom auf PCS nicht vom Geschlecht abhängig ist.

Die sehr schwache Datenlage zeigt, dass der genaue Einfluss, den das Geschlecht auf Akutsymptome haben kann, welche sich zu einem PCS entwickeln zum derzeitigen Zeitpunkt noch ungeklärt ist. Es sind weitere umfassendere Studien zu geschlechtssensiblen Mechanismen in der Pathogenese von PCS nötig.

5.3 Zusammenhang von IgG Antikörpern und Geschlecht

Frauen wiesen unabhängig von der Entwicklung eines PCS signifikant niedrigere IgG-Titer in der Akutphase als Männer auf. Frauen mit PCS hatten eine größere Wahrscheinlichkeit initial niedrige IgGs zu haben, während Männer mit PCS eine größere Wahrscheinlichkeit hatten, initial hohe IgGs zu haben. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Frauen generell niedrigere Werte und Männer hohe Werte haben, und zwar nicht spezifisch unter Vorliegen eines PCS. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer 2020 veröffentlichten Studie von Cervia et al.,[99] wo

in einem Vergleich von Personen mit und ohne langanhaltende Symptome nach milder COVID-19 Infektion gezeigt wurde, dass initial die IgG-Werte bei diesen beiden Gruppen ähnlich waren. Hierbei erfolgte jedoch keine Differenzierung nach Geschlecht.
Augustin et al. zeigten an der hier vorliegenden Studienkohorte milder COVID-19 Erkrankter, dass mittelhohe IgG-Titer in der Akutphase mit einem erhöhten Risiko an PCS zu erkranken assoziiert sind.[88] Cervia et al. fanden eine positive Korrelation zwischen IgG Titer und Schweregrad der Symptome bei milden COVID-19 Verläufen.[99] Da Männer häufig von schwerwiegenderen COVID-19 Verläufen betroffen sind[100], könnte dies die unterschiedlichen Werte zwischen Männern und Frauen erklären.
Eine Assoziation zwischen Geschlecht und Antikörpern als Prädiktoren für PCS konnte in dieser Kohorte nicht festgestellt werden. Bisher gibt es keine andere vergleichbare Studie, die sich mit einer möglichen Zusammenwirkung von Geschlecht und Antikörpertitern bei milden COVID-19 Fällen auf das PCS befasst hat.

5.4 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Zum einen wurden die Daten im April bis Dezember 2020 erhoben, als der Forschung erst wenige Informationen über COVID-19 zur Verfügung standen. Dies machte es schwieriger, den Forschungsgegenstand ausreichend zu untersuchen, weil Krankheitsausprägungen noch unbekannt waren und später gefundene wichtige Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus könnten Einschränkungen aufgrund der Pandemie, wie zum Beispiel Beschränkungen der Bewegungsfreiheit und die Verfügbarkeit von Ressourcen den Zugang zu Proband*innen beeinflusst haben und so zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.
Ein weiterer Limitationspunkt bezieht sich auf die Operationalisierung der Symptome. Symptome wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Geschmacksveränderungen und Geruchsveränderungen wurden ausschließlich durch Fragebögen untersucht und weder durch validierte Untersuchungen objektiviert noch mittels Schweregradangaben beurteilt. Die im Fragebogen angegebenen Symptome wurden jedoch bei jedem Klinikbesuch durch einen Arzt oder eine Ärztin kritisch mit dem jeweiligen Teilnehmer oder der Teilnehmerin diskutiert, was eine gewisse Validität der Angaben sicherstellen sollte.
Zur Wahl der Stichprobe unter der Variable PCS ist anzumerken, dass für jene, die zu T3 nicht mehr vorstellig wurden, allein T2 ausschlaggebend war, um PCS festzustellen. Somit ist es

möglich, dass Personen, die zu T2 noch kein PCS hatten, aber zu T3 PCS entwickelten, hier ohne PCS kodiert wurden.

Die Studie hat eine hohe Drop-out Rate innerhalb der sieben Monaten zwischen der ersten und letzten Erhebung. Da es vor allem asymptomatische Patient*innen sind, die tendenziell nicht zu Nachuntersuchungen erscheinen, könnte aufgrund der Dropouts vermutet werden, dass die tatsächliche PCS-Rate möglicherweise geringer ist als die hier erhobene. Daher wurde eine telefonische Rücksprache mit den Drop-out Patient*innen gehalten, in der 24,2% angaben, dass sie Symptome haben, die mit einem PCS sieben Monate nach der akuten Phase der Erkrankung vergleichbar sind. Hieraus könnte man schließen, dass es wenige grundlegenden systematischen Unterschiede zwischen Studienabbrecher*innen und denjenigen gibt, die in der Studie geblieben sind. An dieser Stelle muss kritisch angemerkt werden, dass die telefonische Befragung der Patient*innen im Vergleich zum selbstständigen Ausfüllen des Fragebogens im Sinne eines „Mode-Effekts“ zu einer positiveren Bewertung der Lebensqualität und des subjektiven Befindens führen kann.[101, 102]

Die Entwicklung eines PCS kann mit soziodemographische Einflussfaktoren wie Beruf oder sozialer Stellung korrelieren. Diese Faktoren wurden nicht überprüft und könnten so die Ergebnisse beeinflusst haben. Da es sich bei der Studie fast ausschließlich um deutsche Teilnehmer*innen handelt, können die Ergebnisse nur eingeschränkt auf andere Kollektive übertragen werden. Soziokulturelle Variablen können jedoch die Wahrnehmung von Gesundheit, gesundheitsrelevantes Verhalten, Exposition, gesundheitsbezogenes Wissen und Anwendung von Wissen stark prägen. Geyer et al. untersuchte Gruppen unterschiedlicher sozioökonomischer sowie -kultureller Hintergründe und fand soziale Gradienten insbesondere beim Zahnstatus, Diabetes-Typ-2 und kardiovaskulären Erkrankungen.[103]

Die binäre Geschlechtsgabe im Fragebogen kann ebenfalls als eine Limitation der Studie angesehen werden. Indem nur zwei Auswahlmöglichkeiten (männlich oder weiblich) angeboten wurden, wird eine Vielzahl an Geschlechtsidentitäten und -ausdrücken, die jenseits der traditionellen binären Vorstellungen liegen, nicht berücksichtigt und diese abweichenden Geschlechter gezwungen, sich einer Kategorie zuzuordnen. Die Wahl einer binären Geschlechtsangabe im Fragebogen ist dadurch begründet, dass erst einmal eine erste Annäherung an Geschlechterunterschiede bei nicht-hospitalisierten Verläufen versucht wurde, um dann zukünftig detailliertere Untersuchungen zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang wurde keine ausreichend große Stichprobe angestrebt, dass eine ausreichend große nicht-binäre Gruppe zur Verwendung für statistische Analysen erwartet werden konnte. Dies kann zu einer Verzerrung der Daten führen. Um eine umfassendere und inklusivere Forschung zu

gewährleisten, wäre es hilfreich, alternative Geschlechtsoptionen oder eine offene Antwortmöglichkeit anzubieten.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Langanhaltende Symptome nach Infektiologischen Erkrankungen sind eine Herausforderung sowohl für Betroffene als auch für das Gesundheitssystem. Es ist wichtig, Symptomausprägungen, Pathomechanismen und Behandlungsmöglichkeiten im Geschlechtervergleich zu untersuchen, um in Prävention, Diagnostik und Therapie künftig Fortschritte zu erzielen. Biologische und soziokulturelle Faktoren beeinflussen die Symptome von PCS unterschiedlich zwischen den Geschlechtern. Die Ursachen für das erhöhte Risiko von PCS bei Frauen sind noch weitestgehend unklar und erfordern weitere Untersuchungen.
Ein weiterer wichtiger Faktor mit Auswirkung auf PCS ist der Impfstatus. In der vorliegenden Studie konnte dies nicht berücksichtigt werden, da die Patient*innen aufgrund des Zeitpunkts der Datenerhebung im April-Dezember 2020 nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft waren. Jüngere Studien zeigen, dass Krankheitssymptome nach erfolgter COVID-19-Impfung weniger stark auftreten. Dies deckt sich auch mit aktuellen Forschungsergebnissen, die darauf hindeuten, dass die Impfung das Risiko für PCS reduzieren kann.[104,105] Ebenso ist hier zu erwähnen, dass die vorliegende Kohorte höchstwahrscheinlich mit der SARS-CoV-2 Wildtyp Variante infiziert war. Antonelli et al. zeigte, dass sich PCS je nach SARS-CoV-2-Variante mit unterschiedlichen Häufigkeiten manifestieren kann, was bei dem Vergleich mit jüngeren Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte.[106]
Studien zu PCS zugrundeliegenden Mechanismen wie Entzündungsmarker thromboinflammatorischer Reaktionen unter lokalen Gewebeschäden[20,21] sind vielversprechend für die Entwicklung einer neuen Diagnostikmethode, jedoch sind weitere Untersuchungen und Tests erforderlich, bevor diese in der Praxis umgesetzt werden können.

*5.5.1 Praktikabilität eines Früherkennungstest für das PCS im klinischen Alltag bei nicht-hospitalisierten Patient*innen*

Es gibt zurzeit keine etablierten Standards für die Durchführung eines Früherkennungstest für das PCS. Durch die vorliegende Arbeit konnten Risikofaktoren für PCS festgestellt werden, die in Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen in einem Früherkennungstest berücksichtigt werden sollten:

- Geschlecht
- Alter
- BMI

- Impfstatus zu COVID-19, vergangene COVID-19-Infektionen und PCS in der Vorgeschichte
- Geruchsveränderungen, Geschmacksveränderungen oder Diarrhoe in der Akutphase der COVID-19 Erkrankung
- Antikörperspiegel
- psychischer Allgemeinzustand und Stressbelastung

Dabei muss aus medizinischer Sicht die Aussagekraft, der richtige Durchführungszeitpunkt, Verfügbarkeit im klinischen Alltag, leichte Durchführbarkeit und andererseits die ökonomische Rechtfertigung gegeben sein. Der zuverlässigste Zeitpunkt für die Durchführung ergibt sich aus der Ermittlung des Antikörperspiegels in der Akutphase der Erkrankung. Der Test erfolgt, bis auf die Blutentnahme nicht-invasiv. Nebenwirkungen und Komplikationen beschränken sich auf jene einer Venenpunktion. Die Kosten für den Test wären durch langfristige Krankheitsverläufe und Reha-Aufenthalte bedingten volkswirtschaftlichen Defizite finanziell gerechtfertigt, sofern der Test dies vermeiden ließe.

Der Strategie des klinischen Einsatzes eines prognostischen tools kommt insbesondere auch deshalb Bedeutung zu, als dass eine stetige Zunahme der Patient*innen mit PCS eine Überlastung des Gesundheitssystems in Zukunft zur Folge haben könnte. Andererseits ist die Indikation eines solchen Früherkennungstest, in Anbetracht dessen, dass bisher die Wirksamkeit pharmakotherapeutischer Maßnahmen bei Vorliegen eines PCS nicht ausreichend belegt ist[35,36] und die Therapie rein symptomorientiert erfolgt, legitimerweise jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht in jedem Fall gegeben. Ein Früherkennungstest im klinischen Alltag erziele zum heutigen Forschungsstand deshalb nicht, die Heilungschancen oder die Prognose für PCS tatsächlich zu verbessern.

5.5.2 Empfehlung zur geschlechtssensiblen Diagnostik bei COVID-19 und anderen Infektionskrankheiten

Obwohl viele Studien zeigen, dass sich spezifische Immunreaktionen bei Männern und Frauen unterscheiden, gibt es nach wie vor große Lücken im Verständnis von geschlechtsspezifischem diagnostischem oder therapeutischem Vorgehen bei infektiologischen Erkrankungen. Daher ist die Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Geschlechtern in präklinischen und klinischen Studien nicht nur notwendig, um Gleichberechtigung und Inklusion zu erreichen, sondern stellt auch einen wichtigen, konkreten Schritt in Richtung personalisierte Medizin dar.

Frauen sind durch die immunfördernde Wirkung von Östrogenen häufiger von immunpathologischen Auswirkungen und Autoimmunerkrankungen betroffen. Androgene unterdrücken die Immunantwort, was Männer anfälliger für viele Krankheitserreger macht.[107]
Ein weiteres Beispiel, welches den Bedarf an angemessenen geschlechtsspezifischen und -angepassten Analysen veranschaulicht, ist die unterschiedliche Reaktion auf Impfungen. Studien zeigen, dass Frauen nach Impfungen höhere Antikörpertiter bilden und Impfreaktionen häufiger bei Frauen auftreten als bei Männern.[108]
Neben Effekten des biologischen Geschlechts spielen auch soziokulturelle Variablen eine wichtige Rolle. Gebhard et al. untersuchten den Einfluss des sozialen Kontexts zusätzlich zu biologischen Daten auf PCS in einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie mit 2927 Individuen in der Schweiz. Sie zeigten, dass Frauen mit Persönlichkeitsmerkmalen, die stereotypisch dem weiblichen Geschlecht zugeschrieben werden, am häufigsten von PCS betroffen waren.[109] Im Dezember 2021 betonte der Ausschuss für die Rechte der Frau und die Gleichstellung der Geschlechter (FEMM) der Europäischen Union, die Wichtigkeit, das institutionalisierte Geschlecht und kulturell verwurzelte Rollen und Normen in klinischen Studien von COVID-19 stärker zu berücksichtigen.[110]
Ein global nicht zu vernachlässigender Effekt ist die finanzielle und gesellschaftliche Benachteiligung der Frau, insbesondere in bevölkerungsreichen Ländern mit weniger ausgebautem Gesundheitssystem. Atre et al. zeigte am Beispiel von Tuberkulose in einer Studienpopulation in Indien, dass Frauen einerseits nicht über die finanziellen Mittel und die Entscheidungsbefugnis verfügen, um eine Testung auf Tuberkulose in Anspruch zu nehmen, wenn diese verfügbar sind. Zum anderen befürchteten sie nach einer Diagnose von Tuberkulose keine Unterstützung des Ehemanns aufgrund von Stigmatisierung mehr zu erhalten.[111]
Auch Datenerfassungen von intersexuellen und Transgenderpersonen hinsichtlich Infektionsraten oder Auswirkungen von Infektionen und Impfungen ist ein noch wenig beleuchtetes Forschungsfeld und muss weiter untersucht werden.[73]

6 Literaturverzeichnis

1. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* **328**, 1604–1615 (2022).
2. Klein, S. L. & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* **16**, 626–638 (2016).
3. Mangalmurti, N. & Hunter, C. A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* **53**, 19–25 (2020).
4. Mukai, K., Tsai, M., Saito, H. & Galli, S. J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol. Rev.* **282**, 121–150 (2018).
5. Afrin, L. B., Weinstock, L. B. & Molderings, G. J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* **100**, 327–332 (2020).
6. COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf.
7. Morin, F. *et al. Point-of-Care Ultrasonography for Risk Stratification of Non-Critical Suspected COVID-19 Patients on Admission (POCUSCO): A Prospective Binational Study*. http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.09.21253208 (2021) doi:10.1101/2021.03.09.21253208.
8. Moutchia, J. *et al.* Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* **15**, e0239802 (2020).
9. Herold, T. *et al.* Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* **146**, 128-136.e4 (2020).
10. RKI. *Epidemiologischer Steckbrief Zu SARS-CoV-2 Und COVID-19 Stand: 14.7.2021*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=AD81A9C9F8A188701629350C0343F3A6.internet121?nn=13490888#doc13776792bodyText21.
11. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 35.
12. 2022 - Post-COVID-Syndrom (PCS).pdf.
13. Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P. & Diaz, J. V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* **22**, e102–e107 (2022).
14. Pan, D. & Pareek, M. Toward a Universal Definition of Post–COVID-19 Condition—How Do We Proceed? *JAMA Netw. Open* **6**, e235779 (2023).
15. At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic; millions may have to live with it for years to come. https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come.
16. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. & Harrison, P. J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* **8**, 416–427 (2021).
17. Hussain, I., Cher, G. L. Y., Abid, M. A. & Abid, M. B. Role of Gut Microbiome in COVID-19: An Insight Into Pathogenesis and Therapeutic Potential. *Front. Immunol.* **12**, 765965 (2021).
18. Proal, A. D. *et al.* SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat. Immunol.* **24**, 1616–1627 (2023).
19. Zollner, A. *et al.* Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* **163**, 495-506.e8 (2022).
20. Cervia-Hasler, C. *et al.* Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science* **383**, eadg7942 (2024).
21. Chen, B., Julg, B., Mohandas, S. & Bradfute, S. B. Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *eLife* **12**, e86015.

22. Mancabelli, L. *et al.* Untangling the link between the human gut microbiota composition and the severity of the symptoms of the COVID-19 infection. *Environ. Microbiol.* 10.1111/1462-2920.16201 (2022) doi:10.1111/1462-2920.16201.
23. Haran, J. P. *et al.* Inflammation-type dysbiosis of the oral microbiome associates with the duration of COVID-19 symptoms and long COVID. *JCI Insight* **6**, (2021).
24. Hsu, H.-H. *et al.* Correlation of High-Resolution CT, Symptoms, and Pulmonary Function in Patients During Recovery From Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest* **126**, 149–158 (2004).
25. Ackermann, M. *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 120–128 (2020).
26. Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. & Iwasaki, A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat. Med.* **28**, 911–923 (2022).
27. Kreye, J., Reincke, S. M. & Prüss, H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 645–646 (2020).
28. Gavriatopoulou, M. *et al.* Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin. Exp. Med.* **20**, 493–506 (2020).
29. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* (2021) doi:10.1038/s41586-021-03553-9.
30. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Post-COVID-Syndrom: Anhaltend krank nach SARS-CoV-2. *Deutsches Ärzteblatt* https://www.aerzteblatt.de/archiv/223824/Post-COVID-Syndrom-Anhaltend-krank-nach-SARS-CoV-2 (2022).
31. Davis, H. E. *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* **38**, 101019 (2021).
32. Stephenson, T. *et al. Long COVID - the Physical and Mental Health of Children and Non-Hospitalised Young People 3 Months after SARS-CoV-2 Infection; a National Matched Cohort Study (The CLoCk) Study.* https://www.researchsquare.com/article/rs-798316/v1 (2021) doi:10.21203/rs.3.rs-798316/v1.
33. Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. Post-COVID-Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* https://www.aerzteblatt.de/archiv/229207/Post-COVID-Syndrom (2023).
34. Post-COVID-Syndrom (PCS). *Dtsch. Ärztebl. Online* (2022) doi:10.3238/arztebl.2022.Stellungnahme_PCS.
35. Byambasuren, O., Stehlik, P., Clark, J., Alcorn, K. & Glasziou, P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* **2**, (2023).
36. Ceban, F. *et al.* COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* **111**, 211–229 (2023).
37. Apheresetherapie bei Patientinnen und Patienten mit Long-/Post-COVID-Syndrom (aktualisiert) – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.* https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/apheresetherapie-long-post-covid-syndrom.html (2022).
38. Lien, K. *et al.* Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol. Rep.* **7**, (2019).
39. Cook, D. B. *et al.* Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain. Behav. Immun.* **62**, 87–99 (2017).
40. Chandan, J. S. *et al.* Non-pharmacological therapies for postviral syndromes, including Long COVID: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* **12**, e057885 (2022).
41. Townsend, L. *et al.* Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLOS ONE* **15**, e0240784 (2020).
42. Thompson, E. J. *et al.* Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat. Commun.* **13**, 3528 (2022).
43. Halpin, S. J. *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* **93**, 1013–1022 (2021).
44. Sudre, C. H. *et al. Attributes and Predictors of Long-COVID: Analysis of COVID Cases and Their Symptoms Collected by the Covid Symptoms Study App*.

http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.19.20214494 (2020) doi:10.1101/2020.10.19.20214494.
45. Huang, L. *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet* **398**, 747–758 (2021).
46. Fernández-de-las-Peñas, C. *et al.* Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses* **14**, 2629 (2022).
47. New-onset, self-reported long COVID after coronavirus (COVID-19) reinfection in the UK - Office for National Statistics. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/newonsetselfreportedlongcovidaftercoronaviruscovid19reinfectionintheuk/23february2023.
48. Bowe, B., Xie, Y. & Al-Aly, Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat. Med.* **28**, 2398–2405 (2022).
49. Kids, L. C. A World First: Effect of Covid Reinfection on People Living With Long Covid. *Long Covid Kids* https://www.longcovidkids.org/post/a-world-first-effect-of-covid-reinfection-on-people-living-with-long-covid (2022).
50. Subramanian, A. *et al.* Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* **28**, 1706–1714 (2022).
51. Oakley: Sex, gender and society - Google Scholar. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Sex,+gender+and+society&author=A+Oakley&publication_year=1972&#d=gs_cit&t=1699392238684&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A0kulWhCnETYJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Dde.
52. Fausto-Sterling, A. The five sexes, revisited. *The Sciences* **40**, 18–23 (2000).
53. Richardson, S. S. Sex Contextualism. *Philos. Theory Pract. Biol.* **14**, (2022).
54. Grebely, J. *et al.* The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* **59**, 109–120 (2014).
55. Marchi, E. *et al.* Defining the key intrahepatic gene networks in HCV infection driven by sex. *Gut* **72**, 984–994 (2023).
56. Jiménez-Corona, M. *et al.* Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax* **61**, 348–353 (2006).
57. Nhamoyebonde, S. & Leslie, A. Biological Differences Between the Sexes and Susceptibility to Tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **209**, S100–S106 (2014).
58. Frieden, T. R., Lerner, B. H. & Rutherford, B. R. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *The Lancet* **355**, 1088–1092 (2000).
59. 9789240061729-eng.pdf.
60. Schaberg, T. *et al.* Tuberkulose im Erwachsenenalter: Eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenenalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). *Pneumologie* **76**, 727–819 (2022).
61. Dehnert, M. *et al.* Seropositivity of Lyme Borreliosis and Associated Risk Factors: A Population-Based Study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *PLoS ONE* **7**, e41321 (2012).
62. Scheidt-Nave, C. *et al.* German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* **12**, 730 (2012).
63. Wilking, H., Fingerle, V., Klier, C., Thamm, M. & Stark, K. Antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 107–110 (2015).
64. Johnson, L., Shapiro, M., Janicki, S., Mankoff, J. & Stricker, R. B. Does Biological Sex Matter in Lyme Disease? The Need for Sex-Disaggregated Data in Persistent Illness. *Int. J. Gen. Med.* **16**, 2557–2571 (2023).
65. UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

66. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* **6**, e831–e859 (2019).
67. Estebanez, P. E. *et al.* Women, drugs and HIV/AIDS: results of a multicentre European study. *Int. J. Epidemiol.* **29**, 734–743 (2000).
68. Mathad, J. S. *et al.* Sex-related Differences in Inflammatory and Immune Activation Markers before and after combined Antiretroviral Therapy Initiation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999* **73**, 123–129 (2016).
69. Collazos, J., Asensi, V., Cartón, J. A. & Adherencia (GEEMA), for the G. E. para el E. M. de la. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* **21**, 835 (2007).
70. Douek, D. C., Picker, L. J. & Koup, R. A. T Cell Dynamics in HIV-1 Infection. *Annu. Rev. Immunol.* **21**, 265–304 (2003).
71. Moran, J. A., Turner, S. R. & Marsden, M. D. Contribution of Sex Differences to HIV Immunology, Pathogenesis, and Cure Approaches. *Front. Immunol.* **13**, 905773 (2022).
72. Meier, A. *et al.* Sex differences in the Toll-like receptor–mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat. Med.* **15**, 955–959 (2009).
73. Jacobsen, H. & Klein, S. L. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front. Immunol.* **12**, 720952 (2021).
74. Khan, D. & Ansar Ahmed, S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* **6**, 635 (2015).
75. Robinson, D. P. & Klein, S. L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm. Behav.* **62**, 263–271 (2012).
76. Straub, R. H. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr. Rev.* **28**, 521–574 (2007).
77. Jaillon, S., Berthenet, K. & Garlanda, C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **56**, 308–321 (2019).
78. Butts, C. L. *et al.* Inhibitory Effects of Progesterone Differ in Dendritic Cells from Female and Male Rodents. *Gend. Med.* **5**, 434–447 (2008).
79. Pergola, C. *et al.* Testosterone suppresses phospholipase D, causing sex differences in leukotriene biosynthesis in human monocytes. *FASEB J.* **25**, 3377–3387 (2011).
80. Talsania, M. & Scofield, R. H. Menopause and rheumatic disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **43**, 287–302 (2017).
81. Natri, H., Garcia, A. R., Buetow, K. H., Trumble, B. C. & Wilson, M. A. The Pregnancy Pickle: Evolved immune compensation due to pregnancy underlies sex differences in human diseases. *Trends Genet. TIG* **35**, 478–488 (2019).
82. Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H. & Baccala, R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat. Immunol.* **18**, 716–724 (2017).
83. Harris, V. M. *et al.* Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjögren's syndrome. *Clin. Immunol. Orlando Fla* **168**, 25–29 (2016).
84. Klein, S. L. & Morgan, R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol. Sex Differ.* **11**, 24 (2020).
85. Roberts, C. W., Walker, W. & Alexander, J. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 476–488 (2001).
86. Ghazeeri, G., Abdullah, L. & Abbas, O. Immunological Differences in Women Compared with Men: Overview and Contributing Factors. *Am. J. Reprod. Immunol.* **66**, 163–169 (2011).
87. Potluri, T. *et al.* Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *NPJ Vaccines* **4**, 29 (2019).
88. Augustin, M. *et al.* Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a

longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health - Eur.* **6**, 100122 (2021).
89. Maglietta, G. *et al.* Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **11**, 1541 (2022).
90. Rodríguez Onieva, A., Soto Castro, C. A., García Morales, V., Aneri Vacas, M. & Hidalgo Requena, A. Long COVID: Factors influencing persistent symptoms and the impact of gender. *Med. Fam. SEMERGEN* **50**, 102208 (2024).
91. Hartung, T. J. *et al.* Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19: a prospective, longitudinal, population-based study. *eClinicalMedicine* **69**, 102456 (2024).
92. Tan, B. K. J. *et al.* Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* e069503 (2022) doi:10.1136/bmj-2021-069503.
93. Gu, J. *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* **202**, 415–424 (2005).
94. Blackett, J. W., Li, J., Jodorkovsky, D. & Freedberg, D. E. Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol. Motil.* **34**, e14251 (2022).
95. Sylvester, S. V. *et al.* Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Curr. Med. Res. Opin.* **38**, 1391–1399 (2022).
96. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study - PMC. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134551/.
97. Elibol, E. Otolaryngological symptoms in COVID-19. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* **278**, 1233–1236 (2021).
98. Gomez, J. M. D. *et al.* Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Mortality. *J. Womens Health* **30**, 646–653 (2021).
99. Cervia, C. *et al.* Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* **147**, 545-557.e9 (2021).
100. Richards-Belle, A. *et al.* COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med.* **46**, 2035–2047 (2020).
101. Hoebel, J., von der Lippe, E., Lange, C. & Ziese, T. Mode differences in a mixed-mode health interview survey among adults. *Arch. Public Health Arch. Belg. Sante Publique* **72**, 46 (2014).
102. Croezen, S., Burdorf, A. & van Lenthe, F. J. Self-perceived health in older Europeans: Does the choice of survey matter? *Eur. J. Public Health* **26**, 686–692 (2016).
103. Geyer, S. Soziale Ungleichheiten beim Auftreten chronischer Krankheiten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **59**, 181–187 (2016).
104. Simon, M. A., Luginbuhl, R. D. & Parker, R. Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. 2021.11.17.21263608 Preprint at https://doi.org/10.1101/2021.11.17.21263608 (2021).
105. Strain, W. D. *et al.* The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. *Vaccines* **10**, 652 (2022).
106. Antonelli, M., Pujol, J. C., Spector, T. D., Ourselin, S. & Steves, C. J. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet Lond. Engl.* **399**, 2263–2264 (2022).
107. Horn, C. *et al.* Das Geschlecht in der Infektiologie – wie Geschlechtsunterschiede die Immunantwort auf Infektionen beeinflussen. *Inn. Med.* **64**, 752–757 (2023).
108. Klein, S. L., Marriott, I. & Fish, E. N. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **109**, 9–15 (2015).
109. Gebhard, C. E. *et al.* Understanding the Impact of Sociocultural Gender on Post-acute Sequelae of COVID-19: a Bayesian Approach. 2021.06.30.21259757 Preprint at https://doi.org/10.1101/2021.06.30.21259757 (2022).

110. Chair of the Committee on Women's Rights and Gender Equality. *Gender Should Be Taken into Account in Clinical Trials for Anti-COVID-19 Treatments*. (2021).
111. Atre, S., Kudale, A., Morankar, S., Gosoniu, D. & Weiss, M. g. Gender and community views of stigma and tuberculosis in rural Maharashtra, India. *Glob. Public Health* **6**, 56–71 (2011).

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

***Abbildung 1**: OSCI der WHO Quelle: Morin et al., 2021[7] 11*
***Abbildung 2:** Die klinischen Phasen von COVID-19 und PCS nach WHO Konsens Quelle: Bundesärztekammer, 2022, S.4[12] 12*
***Abbildung 3:** Beschwerdekomplexe beim Post-COVID-Syndrom Quelle: Deutsches Ärzteblatt, 2022, 119(10)[30] 15*
***Abbildung 4**: Flussdiagramm zum Studienablauf 31*
***Abbildung 5**: Diagramm zur Häufigkeit der Akutsymptome bei Männern 34*
***Abbildung 6**: Diagramm zur Häufigkeit der Akutsymptome bei Frauen 34*
***Abbildung 7**: Geschlechterverteilung bei Teilnehmer*innen ohne und mit PCS 38*
***Abbildung 8:** Darstellung der Interaktionsanalyse nach Symptom. 41*
***Abbildung 9:** Darstellung der Interaktionsanalyse von Antikörperspiegel in der Akutphase und Geschlecht. 44*

7.2 Tabellenverzeichnis

***Tabelle 1**: Alter und Geschlecht der Teilnehmer*innen 32*
***Tabelle 2:** Akutsymptome, aufgeschlüsselt nach Geschlecht 33*
***Tabelle 3:** Häufigkeit der Symptome zur Erstvorstellung T1 und follow-ups T2 und T3, aufgeschlüsselt nach Geschlecht 36*
***Tabelle 4:** Häufigkeit des Post-Covid-Syndroms, aufgeschlüsselt nach Geschlecht 38*
***Tabelle 5:** Alter bei Diagnosestellung Post-Covid-Syndrom 39*
***Tabelle 6:** Wahrscheinlichkeiten für PCS unter jeweiligem Akutsymptom, aufgeschlüsselt nach Geschlecht 40*
***Tabelle 7:** IgG-Titer zur Erstaufnahme, aufgeschlüsselt nach Vorhandensein von PCS und nach Geschlecht 43*

Erstvorstellungsbogen
Wiedervorstellungsbogen

EV T1
ID:

COVID-19-Genesene

Erstvorstellung

1) **Wann wurden Sie positiv auf SARS-CoV2 getestet (Abstrich)?** Datum _____ 2020

2) **Wie haben Sie sich am ehesten angesteckt?**

☐ Risikogebiet (Österreich, Heinsberg, Italien, Spanien, Frankreich, Ägypten, Südkorea, Iran, Schweiz, China, USA)

☐ Kontakt zu bestätigtem Fall (Datum _____ 2020)

Kontaktdauer _____/Tag, Abstand _____m, Maske ☐ nein ☐ ja

☐ Beides (Kontakt zu bestätigtem Fall in Risikogebiet) ☐ unklar

3) **Hatten Sie Symptome?** ☐ nein ☐ ja

4) **Wann haben Ihre Symptome begonnen?** Datum _____2020 (Symptomende: Datum _____2020)

5) **Wurden Sie bereits negativ auf SARS-CoV2 abgestrichen?** ☐ nein ☐ ja Datum_____ 2020

6) **Welche Symptome hatten Sie?** ☐ keine Symptome

☐ Fieber ☐ Husten ☐ Halsschmerzen ☐ Schnupfen ☐ Gliederschmerzen ☐ Kopfschmerzen

☐ Durchfall ☐ Geschmacksveränderungen ☐ Geruchsveränderungen

7) **Mussten Sie zur Behandlung der Covid-19 Infektion stationär aufgenommen werden?**

□ Ja Krankenhaus: _____ Anzahl der Tage: _____ □ nein

8) **Mussten Sie auf einer Überwachungs-/Intensivstation behandelt werden?** □ **nein**

□ **Ja,** □ **mit** □ **ohne künstliche Beatmung**

9) **Haben Sie zur Behandlung der Covid-19 Infektion an einer Studie bereits teilgenommen?**

☐ nein ☐ Ja Studie: _____

10) **Sind bei Ihnen Vorerkrankungen bekannt?** ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche? ☐ Krebserkrankung ☐ Bluthochdruck ☐ Diabetes mellitus

☐ Autoimmunerkrankungen ☐ Chronische Lungenerkrankung (wie COPD) ☐ HIV ☐ Hepatitis B/C

☐ Dialyse ☐ Organtransplantation ☐ andere _____

EV T1
ID:

COVID-19-Genesene

Erstvorstellung

11) **Erhalten Sie Chemotherapie oder eine andere immunsuppressive Therapie?** ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche? ☐ Chemotherapie ☐ Kortison ☐ Immuntherapie ☐ Strahlentherapie

12) **Nehmen Sie Medikamente täglich ein?**

☐ Ja, welche: _____ ☐ nein

13) **Mit wie vielen Personen leben Sie in einem Haushalt?** Anzahl: _____

14) **Wie alt ist die älteste Person im Haushalt?** Alter: _____

15) **Wie viele Personen haben sich im Haushalt mit SARS-CoV-2 infiziert?** Anzahl: _____

16) **Haben Sie schulpflichtige Kinder?**

☐ Ja, Anzahl: _____ Alter: _____ ☐ nein

17) **Was machen Sie beruflich?** _____

18) **Wenn Sie berufstätig sind, arbeiten Sie derzeit im Homeoffice?**

☐ Ja, seit Datum ……. ☐ nein

19) **Welche Schutzmaßnahmen ergreifen Sie aktuell?**

☐ Behelfsmaske ☐ Maske als Medizinprodukt (☐ FFP2/3 oder ☐ chirurgischer Mundschutz)

☐ Handschuhe ☐ Händedesinfektionsmittel ☐ Abstand halten

Ihre Mobiltelefonnummer?

01_____

Unterschrift

_____

Ärztliche Notizen

Nächste Vorstellung am _____ um _____

WV T _

ID:

COVID-19-Genesene

Wiedervorstellung

1) **Sind Sie mittlerweile symptomfrei?** ☐ ja (seit? Datum _____2020) ☐ nein

2) **Welche Symptome haben Sie aktuell ☐ noch beziehungsweise ☐ wieder?**

☐ keine ☐ Fieber ☐ Husten ☐ Halsschmerzen ☐ Schnupfen ☐ Gliederschmerzen
☐ Kopfschmerzen ☐ Durchfall ☐ Geschmacksveränderungen ☐ Geruchsveränderungen

☐ Haarausfall ☐ sonstige_____

3) **Können Sie wieder wie zuvor Ihrem Alltag nachkommen?**

☐ ja ☐ nein Einschränkungen? _____

4) **Haben sich seit Erstvorstellung Ihre Medikamente (Dosis, Präparat) geändert?**

☐ nein ☐ ja _____

5) **Gehen Ihre Kinder wieder zur Schule?** □ keine Kinder □ Ja, seit Datum …….. □ nein

6) **Sind Sie seit der letzten Vorstellung verreist ?** ☐ nein ☐ ja (Wohin _____ Wann _____)

7) **Hatten Sie seit der letzten Vorstellung Kontakt mit einer positiv getesteten Person ?**

☐ nein ☐ ja wann_____ Dauer____ Abstand _____

8) **Wenn Sie berufstätig sind, arbeiten Sie derzeit im Homeoffice?** □ Ja, seit Datum …….. □ nein

9) **Oder gehen Sie wieder zur Arbeit?** □ Ja, seit Datum …….. □ nein

10) **Welche Schutzmaßnahmen ergreifen Sie aktuell?** □ Behelfsmaske □ Maske als Medizinprodukt (□ FFP2/3 oder □ chirurgischer Mundschutz) □ Handschuhe □ Händedesinfektionsmittel □ Abstand halten

Ärztliche Notizen

Nächste Vorstellung am _____ um _____

Unterschrift (Patient/in)

_____