

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie,  
internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie,  
Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin  
(Direktorium: Prof. Dr. S. Schreiber, Prof. Dr. J. Heyckendorf)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Diffusionskapazität der Lunge nach akuter SARS-CoV-2 Infektion und  
deren Zusammenhang mit unterschiedlichen Phänotypen des  
Post-Covid-Syndroms (PCS)**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Tamina Nichici**

aus **Mainz**

**Kiel 2024**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Bahmer, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Martin Laudien, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 11.09.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.07.25

gez.: PD Dr. med. Tim Hollstein  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung .....	1
1.1 Die SARS-CoV-2-Pandemie .....	1
1.2 Die akute SARS-CoV-2-Infektion .....	2
1.3 Das Krankheitsbild Long-/Post-COVID.....	2
1.4 Post-Covid-Syndrom-Score (PCSS).....	3
1.5 Die Diffusionskapazität der Lunge für CO .....	4
1.6 SARS-CoV2-Infektion und Diffusionsstörungen .....	5
1.7 COVIDOM-Studie .....	5
1.8 Zielsetzung der Arbeit .....	6
2. Methoden .....	8
2.1 Studiendesign der COVIDOM-Studie .....	8
2.1.1 Genereller Studienaufbau.....	8
2.1.2 Rekrutierung und Studiensempling .....	9
2.2 Funktionelle Messwerte .....	10
2.2.1 Lungenfunktion.....	10
2.2.2 Vitalparameter und Laborwerte .....	13
2.3 Stichprobenbeschreibung .....	14
2.3.1 Demographie, medizinische Vorgeschichte, Lebensstil.....	14
2.3.2 Akute COVID-19 Infektion .....	14
2.3.3 Post-COVID-Syndrom (PCS) .....	14
2.4 PCS-Score.....	16
2.4.1 Allgemeiner PCS-Score .....	17
2.4.2 PCS-R Score.....	18
2.4.3 PCS-S-Score.....	18
2.5 Auswertung.....	19

2.5.1	Datenbereinigung .....	19
2.5.2	Statistische Verfahren .....	20
3.	Ergebnisse .....	21
3.1	Deskriptive Statistik nach PCS-/PCS-S/PCS-R-Gruppen .....	21
3.2	Deskriptive Statistik nach Dezilen .....	32
3.3	Korrelationen Dyspnoe und Messwerte .....	39
3.4	Funktionelle Messwerte im longitudinalen Verlauf .....	39
3.5	Regressionsanalysen .....	43
3.5.1	Ordinal-logistische Regression für den globalen PCS-Score .....	43
3.5.2	Ordinal-logistische Regression für den PCS-S Score .....	43
3.5.3	Binär-logistische Regression für den PCS-R Score .....	44
3.5.4	Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Scores .....	44
4.	Diskussion .....	48
4.1	Globaler PCS-Score .....	48
4.2	Schweregradspezifischer PCS-Subscore .....	49
4.3	Resilienzspezifischer PCS-Subscore .....	50
4.4	Dezile TLCO und KCO .....	52
4.5	Korrelationsanalysen .....	53
4.6	Longitudinaler Verlauf .....	53
4.7	Limitationen .....	54
5.	Zusammenfassung .....	56
6.	Literaturverzeichnis .....	58
7.	Veröffentlichung .....	66
8.	Danksagung .....	68

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 – Studienaufbau (eigene Abbildung) .....	8
Abbildung 2 - Überblick über COVID-19 Nomenklatur (nach National Institute for Health Care Excellence (NICE) (Koczulla et al., 2023) .....	15
Abbildung 3 - Pragmatische Einteilung der Symptomhäufigkeit von Long-/Post Covid nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit (Koczulla et al., 2023) .....	15
Abbildung 4 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im oberen TLCO_z Dezil.....	35
Abbildung 5 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im unteren TLCO_z Dezil.....	35
Abbildung 6 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im oberen KCO_z Dezil .....	38
Abbildung 7 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im unteren KCO_z Dezil .....	38
Abbildung 8 - Spearman- Korrelationen.....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Antwortmöglichkeiten bei der MDP-SQ-Domäne .....	16
Tabelle 2 - Definition des globalen PCS-Score .....	17
Tabelle 3 - Definition des resilienz-spezifischen PCS-R-Score nach Ballhausen et al. (2023) .....	18
Tabelle 4 - Definition des Symptom-spezifischen PCS-S-Score nach Ballhausen et al. (2023) .....	19
Tabelle 5 - Eigenschaften nach PCSS-Subgruppen .....	22
Tabelle 6 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCSS-Subgruppen .....	23
Tabelle 7 – MDP-Fragebogen nach PCSS-Subgruppen .....	24
Tabelle 8 - Beschreibung nach PCS-S-Subgruppen .....	26
Tabelle 9 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCS-S-Subgruppen .....	27
Tabelle 10- MDP Fragebogen nach PCS-S-Subgruppen .....	28
Tabelle 11 - Beschreibung nach PCS-R-Subgruppe .....	29
Tabelle 12 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCS-R-Subgruppen .....	30
Tabelle 13- MDP-Fragebogen nach PCS-R-Subgruppen .....	31
Tabelle 14 - Beschreibung nach oberstem und unterstem Dezil des TLCO z-scores .....	33
Tabelle 15- MDP-Fragebogen nach oberstem und unterstem Dezil des TLCO z-scores .....	34
Tabelle 16 - nach oberstem und unterstem Dezil des KCO z-scores .....	36
Tabelle 17- Charakteristika nach oberstem und unterstem Dezil der KCO_z .....	37
Tabelle 18 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung .....	40
Tabelle 19 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-S-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung .....	41
Tabelle 20 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-R-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung .....	42
Tabelle 21 - Ordinal-logistische Regression für PCS-Score .....	45
Tabelle 22 - Ordinal-logistische Regression für PCS-S-Score .....	46
Tabelle 23 - Binär-logistische Regression für PCS-R-Score .....	47

## Abkürzungsverzeichnis

ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index, Körpermasseindex
BRS	„Brief Resilience Scale“, Fragebogen zur Bestimmung der persönlichen Resilienz
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
COVID(-19)	Coronavirus disease (2019)
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
ECSC-93	European Community for Steel and Coal 1993
ERS	European Respiratory Society
Fa.	Firma
FEF25/50/75	Forcierter exspiratorischer Fluss während der Ausatmung von 25% bzw. 50% bzw. 75% der forcierten Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FiO2	Sauerstoffgehalt der Atemluft
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRCpleth	Funktionelle Residualkapazität mit Bodyplethysmograph gemessen
FVC	Forcierten Vitalkapazität
GLI	Global Lung Function Initiative
KCO	Transferkoeffizient
LLN	Lower level of normal, untere Grenze des Normalbereiches
MDP	„Multidimensional dyspnoea profile“, Fragebogen zur Bestimmung diverser Atemgefühle
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatiguesyndrom
NAPKON	Nationales Pandemie Kohorten Netz
NUM	Netzwerk Universitätsmedizin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCS	Post-Covid-Syndrom
PCSS	Post-Covid-Syndrom-Score
PCSS-R	Resilienzspezifischer Post-Covid-Syndrom-Score
PCSS-S	Schweregradspezifischer Post-Covid-Syndrom-Score
PEF	Spitzenfluss der Ausatemgeschwindigkeit bei forciertter Exspiration
Reff	Effektiver Atemwegswiderstand
Rtot	Totaler Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SOP	Standard Operating Procedure, Handlungsanweisung
SpO2	Pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung
sReff	Effektiver spezifischer Atemwegswiderstand
sRtot	Totaler spezifischer Atemwegswiderstand
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Transferfaktor der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
VA	Alveolarvolumen
WHO	World Health Organization
%pred	Percent predicted

## 1. Einleitung

### 1.1 Die SARS-CoV-2-Pandemie

Das Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) ist ein Virus, welches die Coronaviruskrankheit (coronavirus disease 2019, COVID-19) hervorruft. Es wurde erstmals im Dezember 2019 in China identifiziert und hat sich anschließend Anfang 2020 pandemisch mit hohen Fallzahlen ausgebreitet (Müller et al., 2020). Weltweit wurden laut World Health Organization (WHO) von Dezember 2019 bis März 2024 über 775 Millionen Fälle und 7 Millionen Todesfälle registriert (World Health Organization, 2024b, 2024c), wobei die Dunkelziffer der Infektionszahlen unter anderem aufgrund asymptomatischer Krankheitsverläufe um einiges höher liegen sollte (Oran & Topol, 2020). Generell ist die genaue Anzahl an Erkrankten schwer zu bestimmen, da es einerseits aufgrund von Testkapazitäten und Teststrategien zu einer Untererfassung von Fällen kam und andererseits auch gering symptomatische Fälle in dieser Zählung mitgeführt werden. Insbesondere bei der Erfassung der schweren Krankheitsfälle und den damit im Zusammenhang stehenden Todeszahlen ist es häufig nicht möglich zu unterscheiden, ob der Todesfall vorrangig durch die COVID-19 Erkrankung zu begründen ist oder ob eine andere Todesursache vorlag und zeitgleich eine zusätzliche (möglicherweise leichte) COVID-19 Erkrankung, die aufgrund der jeweiligen Teststrategie detektiert und dokumentiert wurde. Eine Zusammenfassung des Chinesischen Zentrums für Infektionsschutz (Wu & McGoogan, 2020) berichtet anhand des Wildtyps, dass 81% der Infizierten einen milden (keine bzw. milde Pneumonie), 14% einen schweren (Dyspnoe, Atemfrequenz  $\geq 30$ , Sauerstoffsättigung  $\leq 93\%$ , SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$ , und/oder Lungeninfiltrate  $> 50\%$  innerhalb von 24 bis 48h) und 5% einen kritischen (Lungenversagen, septische Schock und/oder multiples Organversagen) Krankheitsverlauf hatten. Der Fall-Verstorbenen-Anteil betrug 2,3 %. Im Verlauf haben sich weltweit neue Varianten aus dem Wildtyp entwickelt, wobei die Subtypen Alpha, Delta und Omikron aufgrund erhöhter Virulenz und/oder Übertragbarkeit als besorgniserregend eingestuft wurden (Robert-Koch-Institut, 2024). Seit Dezember 2020 sind mehrere Impfstoffe verfügbar, die auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen, inzwischen auch an die vorherrschenden Virusvarianten angepasst sind und saisonal verimpft werden (Untersmayr et al., 2021). Laut WHO wurden bis April 2024 über 13,5 Milliarden Impfdosen ausgeliefert (World Health Organization, 2024a). In Deutschland gab es bis Juni 2023 circa 38,5 Millionen nachgewiesene Infektionen. Inzwischen ist das SARS-CoV-2 in Deutschland endemisch mit saisonalen (über)regionalen Ausbrüchen (Robert-Koch-Institut, 2024).

## 1.2 Die akute SARS-CoV-2-Infektion

Die COVID-19 Erkrankung überträgt sich hauptsächlich durch Tröpfchen und Aerosole, die zum Beispiel beim Sprechen, Niesen und Husten ausgestoßen werden. Entsprechend ist davon auszugehen, dass sich das Ansteckungsrisiko durch das korrekte Tragen von geeigneten Mund-Nasen-Bedeckungen minimieren lässt (Dellweg et al., 2020).

Patient:innen sind zumeist ab zwei Tagen vor Krankheitsausbruch infektiös und erste Symptome manifestieren sich circa 3-4 Tage nach Infektion. Zu den typischen Symptomen gehören Fieber, Schnupfen, Husten, Halsschmerzen, Geschmacksverlust und Kopf- und Gliederschmerzen. Ebenso wird gehäuft von gastrointestinalen Beschwerden wie zum Beispiel Durchfall und Erbrechen berichtet (Müller et al., 2020).

Der Großteil der Erkrankten äußert nur eine milde Symptomatik, die nach 1-2 Wochen ausheilt (Wu & McGoogan, 2020). Insbesondere bei Risikogruppen (vorerkrankte und ältere Menschen) können die Symptome stärker ausgeprägt sein und unter anderem zu Lungenentzündungen, Multiorganversagen und Embolien führen, die im Krankenhaus zum Teil intensivmedizinisch behandelt werden müssen (Yek C et al., 2022).

## 1.3 Das Krankheitsbild Long-/Post-COVID

Als Long-COVID wird eine Symptomatik bezeichnet, die länger als vier Wochen nach einer akuten COVID-19-Infektion besteht. Dies können anhaltende Symptome aus der akuten Erkrankungsphase sein, jedoch auch später neu aufgetretene Symptome oder die Verschlechterung vorbestehender Symptome einer zuvor dagewesenen Grunderkrankung. Es darf keine andere Erklärung bzw. Differentialdiagnose für diese Symptome wahrscheinlicher sein, da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Als Post-COVID-Syndrom (PCS) werden Symptome ab einem Zeitraum von >12 Wochen bezeichnet (Nalbandian et al., 2021). Die Symptome können sehr heterogen und unspezifisch sein. Zu ihnen gehören unter anderem Geruchs- und Geschmacksstörungen, chronischer Husten, „brain fog“, Durst, Palpitationen, Brustschmerz, Fatigue, reduzierte Libido, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden und abnormale Bewegungen. Anhand dieser Auswahl an zwölf möglichen Symptomen wurde eine Definition zur Identifikation von betroffenen Patient:innen erstellt. (Thaweethai et al., 2023). Eine Metaanalyse hat ergeben, dass unter anderem weibliches Geschlecht, Alter, ein hoher BMI, Vorerkrankungen und vorangegangene Aufenthalte im Krankenhaus oder auf der Intensivstation signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCS sind (Tsampasian et al., 2023). Gentilotti et al. (2023) haben anhand von 1030 Patient:innen, die ein Jahr nach COVID-19-Erkrankung noch mindestens ein Symptom hatten, vier mögliche Phänotypen identifiziert. Der Schweregrad eines PCS wurde anhand des Phänotyps und der Einschränkung der

Lebensqualität ermittelt. Das „chronic fatigue-like syndrome“ manifestiert sich mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Vergesslichkeit. Es wird durch weibliches Geschlecht, neurologische und gastrointestinale Symptome sowie einer Sauerstofftherapie während der akuten COVID-19-Erkrankung begünstigt. Das „respiratory syndrome“ mit Husten und Dyspnoe wird vor allem durch vorbestehende pulmonale Erkrankungen sowie neurologische Symptome und eine Sauerstofftherapie während der akuten Erkrankung hervorgerufen. Begünstigender Faktor für das „chronic pain syndrome“ mit Arthralgien und Myalgien ist das weibliche Geschlecht. Das Risiko für den chronischen Schmerz-Phänotyp kann durch eine COVID-19-Impfung gesenkt werden. Zuletzt wurde noch das „neurosensorial syndrome“ identifiziert, welches durch weibliches Geschlecht und neurologische Symptome in der akuten Krankheitsphase begünstigt wird und durch eine Corticosteroid-Therapie in der frühen akuten Erkrankungsphase reduziert werden kann. Eine frühe Behandlung mit monoklonalen Antikörpern konnte das Risiko eines schweren PCS für alle Phänotypen senken. Eine Studie von Kerksieck et al. (2023) hat ergeben, dass sich bei 5,8 % der von PCS Betroffenen direkte Auswirkungen auf ihre berufliche Situation ergeben und 1,6% aufgrund der Erkrankung nicht mehr erwerbsfähig sind.

#### 1.4 Post-Covid-Syndrom-Score (PCSS)

Durch die hohe Krankheitslast und eingeschränkte Lebensqualität der betroffenen Patient:innen ist ein standardisiertes Vorgehen in der Diagnostik und Behandlung essenziell. Um das PCS im Klinik-/Praxisalltag besser quantifizieren zu können, wurde ein PCS-Score entwickelt, der Patient:innen anhand subjektiver Beschwerden in drei mögliche Schweregrade einteilt. Es werden 12 Symptomkomplexe mit „ja“ bzw. „nein“ beantwortet und aus der Summe ein Score gebildet, wobei den einzelnen Symptomkomplexen unterschiedliche Punktewerte zwischen minimal 2 und maximal 7 beigemessen werden. Patient:innen mit einem PCS-Score von <10,75 haben kein beziehungsweise ein mildes PCS, mit einem Score von >10,75 und <26,25 ein moderates PCS und mit einem Score von >26,25 ein schweres PCS. Dadurch können Betroffene schneller identifiziert und phänotypisiert werden (Bahmer et al., 2022). Basierend auf diesem PCS-Score wurden Prädiktoren für einen erhöhten Scorewert identifiziert. Dazu gehörten einerseits eine niedrige persönliche Resilienz, gemessen mit der Brief Resilience Scale (BRS) (Smith et al., 2008) , und andererseits eine stärkere Akuterkrankung mit mehreren als schwer oder lebendbedrohlich empfundenen Symptomen (Bahmer et al, 2022). Basierend auf diesen Prädiktoren bestand die Hypothese, dass sich diese beiden Prädiktoren unterschiedlich auf die Symptomkonstellation des PCS auswirken und sich somit innerhalb des ursprünglichen PCS-Scores mindestens zwei Subphänotypen abbilden. In einer weiteren Analyse des Scores wurden deshalb prädiktorenspezifische Subscores entwickelt (Ballhausen et al.,

2023). Diese neuen Subscores umfassen nur 3 bzw. 4 der ursprünglichen 12 Fragen, die außerdem nicht überlappend sind und somit in der Tat unterschiedliche Syndrome abzudecken scheinen. Außerdem wurden den einzelnen Symptomkomplexen bei der Entwicklung dieser neuen Scores auch neue Punktwerte zugeordnet. Bezuglich der Identifikation der Prädiktoren zeigte sich, dass für den schweregradspezifischen PCS-S Score keine über die akute Erkrankungsschere hinausgehenden Prädiktoren zu identifizieren waren. Beim resilienzspezifischen PCS-R Score hingegen konnte neben der Resilienz noch die schulische Bildung sowie vorbestehende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen als Risikofaktor identifiziert werden (Ballhausen et al., 2023).

### 1.5 Die Diffusionskapazität der Lunge für CO

Die Diffusionskapazität der Lunge für CO (DLCO=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide) beschreibt das Gasaustauschvermögen zwischen Alveolarraum und Hämoglobin. Sie kann ebenfalls Transferfaktor genannt werden (TLCO=transfer factor of lung for carbon monoxide). Sie spiegelt unterschiedliche Komponenten des Gasaustauschs wider: Ventilation (z.B. Ventilationsinhomogenität bei Cystischer Fibrose), Gasaustauschoberfläche (z.B. emphysematische Zerstörung des Lungengewebes bei COPD), interstitielle Gewebsvermehrung (z.B. Fibrosierende Lungenerkrankungen), Perfusion (z.B. Gefäßokklusion bei Lungenarterienembolie), Zirkulation (z.B. reduziertes Herz-Zeit-Volumen bei Bradykardie) sowie Sauerstofftransportfähigkeit (z.B. Anämie) und weitere Störungen. Eine Einschränkung des Gasaustauschvermögens kann sich entsprechend der möglichen Ursachen in subjektiv empfundenen Atembeschwerden äußern. Die Diffusionsgasmessung gehört neben der Bodyplethysmographie und der Spirometrie zu den Standardverfahren in der pneumologischen ambulanten Diagnostik (Armann et al., 2009).

Zur Messung der Diffusionskapazität atmet der/die Proband:in mit aufgesetzter Nasenklammer Kohlenstoffmonoxid (CO) in einer nicht toxischen Dosis ein und wird angeleitet, die Luft für mindestens 8 Sekunden anzuhalten. In dieser Zeit tritt das Kohlenmonoxid aus den Alveolen in das kapilläre Blut und bindet an Hämoglobin. CO wird hierbei verwendet, da es mit einer etwa 200-mal höheren Affinität als Sauerstoff an Hämoglobin bindet. Anschließend soll der Patient vollständig ausatmen. Anhand der CO-Konzentration in der Ausatemluft kann das Gerät berechnen, wie viel CO aus der Lunge in das Blut diffundiert ist. Je geringer der CO-Gehalt in der Ausatemluft, desto mehr ist aus der Lunge ins Blut diffundiert und desto größer ist die Diffusionskapazität beziehungsweise der Transferfaktor (Zavorsky et al., 2017). Mögliche Einflussfaktoren sind unter anderem der Hämoglobin-Wert, das Geschlecht und Rauchen. Zusätzlich wird die gemessene TLCO mit dem Alveolarvolumen (VA) ins Verhältnis gesetzt. Dies nennt sich Transferkoeffizient (KCO). Dadurch kann bestimmt werden, ob eine Diffusionsstörung vorliegt (TLCO erniedrigt, KCO

erniedrigt) oder eine Verteilungsstörung durch eine verminderte Gasaustauschfläche vorliegt (TLCO erniedrigt, KCO normal) (Neder et al., 2019).

Um die Interpretation zu vereinfachen, wurden von der Global Lung Function Initiative (GLI) Referenzwerte für die kaukasische Bevölkerung bereitgestellt (Stanojevic et al., 2017).

### **1.6 SARS-CoV2-Infektion und Diffusionsstörungen**

Es wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die die Diffusionskapazität nach einer COVID-19-Infektion quantifizieren. Eine der ersten Studien zu Beginn der Pandemie wurde von Mo et al. (2020) durchgeführt. Dabei wurden hospitalisierte Patient:innen nach Schweregrad aufgeteilt (keine Pneumonie, Pneumonie, schwere Pneumonie) und die Diffusionskapazität am Tag der Entlassung gemessen. Es wurde über alle Gruppen hinweg eine Einschränkung der Diffusionskapazität (definiert als TLCO <80%pred) festgestellt, wobei schwerer Erkrankte eine stärkere Einschränkung zeigen. Auf diese Studie hat Nusair (2020) reagiert und angemerkt, dass TLCO/VA (KCO) falsch interpretiert wurde und das Zusammenspiel aus verminderter TLCO und normwertiger KCO auf eine Ventilationsinhomogenität und nicht einen gestörten Gasaustausch zurückzuführen ist. Lediglich Patient:innen mit schwerer Pneumonie zeigten ebenfalls eine verminderte KCO. Dass eine verminderte TLCO drei Monate nach Symptombeginn meist mit restriktiven Einschränkungen einhergeht, haben Frija-Masson et al. (2021) ebenfalls bestätigt. Eine Metaanalyse, die unter anderem die beiden oben genannten Studien einschließt, hat eine veränderte Diffusionskapazität in 39%, Restriktionen in 15% und Obstruktionen in 15% der Fälle festgestellt (Torres-Castro et al., 2021). Diese Studien beziehen sich alle auf schwer von COVID-19 betroffene Patient:innen und wurden mit kleinen Fallzahlen durchgeführt. In einer deutschen Kohorte haben Trinkmann et al. (2021) mild erkrankte Patient:innen zwei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion aufgrund von persistierenden Symptomen (ja/nein) in Gruppen aufgeteilt und untersucht. Die TLCO %predicted-Werte waren zwar alle im Normbereich, haben sich jedoch zwischen der symptomatischen und asymptomatischen Gruppe signifikant unterschieden. Steinbeis et al. (2022) beschreiben ebenfalls eine Korrelation zwischen Schwere der akuten COVID-19 Erkrankung und dem Grad der Einschränkung der funktionellen Lungenmesswerte. Diese Einschränkungen der TLCO haben sich zwar im Verlauf von 12 Monaten verbessert, waren aber immer noch vorhanden.

### **1.7 COVIDOM-Studie**

Viele der frühen Studien zu dem Thema Long-/Post-COVID beziehen sich auf kleine Stichproben mit schwerkranken Patient:innen, die wegen ihrer COVID-19 Erkrankung stationär behandelt werden mussten. Patient:innen, die ambulant medizinisch betreut

wurden oder keinerlei professionelle Hilfe in Anspruch genommen haben – und damit die Mehrheit der SARS-CoV-2 Infizierten – sind in diesen Studien unterrepräsentiert.

Unterschiedliche Zugangswege zur Rekrutierung von Proband:innen sind für epidemiologische Studien jedoch essenziell, um ein unvoreingenommenes Gesamtbild zu erhalten. Epidemiologisch ausgerichtete Studien, die zwar eine breitere Rekrutierung unterschiedlicher Krankheitsschweregrade berücksichtigen, enthalten allerdings häufig keine funktionellen Messdaten, wie z.B. Lungenfunktion und Blutuntersuchungen.

In der COVIDOM-Studie (Horn et al., 2021) werden diese Unzulänglichkeiten durch eine prospektive, longitudinale und populationsbasierte Rekrutierung unabhängig von der initialen Krankheitsschwere sowie mittels Durchführung von Vor-Ort-Untersuchung aller Proband:innen bestmöglich adressiert. Menschen mit einem positivem SARS-CoV-2-PCR-Nachweis wurden über die Gesundheitsämter unabhängig von Schweregrad der akuten Erkrankung eingeladen. Ausgewählte Proband:innen wurden im Verlauf an mehreren Zeitpunkten untersucht. Die Rekrutierungsstrategie, die Stichprobengröße und die longitudinale Datenerfassung über teilweise mehrere Untersuchungszeitpunkte hinweg ist ein Alleinstellungsmerkmal der COVIDOM-Studie.

## 1.8 Zielsetzung der Arbeit

Mit dieser Dissertation soll anhand der COVIDOM-Studie herausgearbeitet werden, ob Personen nach einer milden akuten SARS-CoV2-Infektion an einer bleibenden Diffusionsstörung leiden. Dazu wurden Lungenfunktionsmessungen sowohl ca. 6-12 als auch 18-24 Monate nach PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion durchgeführt und ausgewertet. Die Diffusionskapazität soll auch in Verhältnis zum Vorliegen und der Art eines Post-COVID-Syndroms ausgewertet werden. Dabei werden zur Definition, Schweregradeinteilung und Phänotypisierung sowohl der ursprüngliche PCS-Score (Bahmer et al., 2022), als auch die neuen, prädiktorenspezifischen Subscore PCS-S und PCS-R verwendet (Ballhausen et al., 2023). Es wird untersucht, ob sich Patient:innen mit unterschiedlichen Schweregraden und PCS-Verlaufsformen in ihrer Diffusionskapazität unterscheiden. Zusätzlich wird anhand des standardisierten „Multidimensional Dyspnea Profile (MDP)“ Fragebogens (Banzett et al., 2015) das subjektive Atemgefühl genauer aufgeschlüsselt und ebenfalls in Zusammenhang mit den funktionellen Messwerten der Diffusionsgasmessung gesetzt. Schließlich soll überprüft werden, ob Infektionszeitpunkt (und damit indirekt die Virusvariante) und Impfstatus einen Einfluss auf die Einschränkung der Diffusionskapazität haben.

Die longitudinalen Daten werden ebenfalls ausgewertet, um eine mögliche Veränderung der Diffusionskapazität zu quantifizieren und gegebenenfalls Prädiktoren zu identifizieren. Abschließend soll anhand der Daten die Frage beantwortet werden, welche klinischen Schlussfolgerungen aus der ambulant weit verbreiteten und für die Abklärung von PCS-

Beschwerden empfohlenen Diffusionsgasmessung zu ziehen sind, und ob sich anhand dieser Messung subjektive Einschränkungen nach überwiegend milden akuten COVID-19-Verläufen objektivieren lassen.

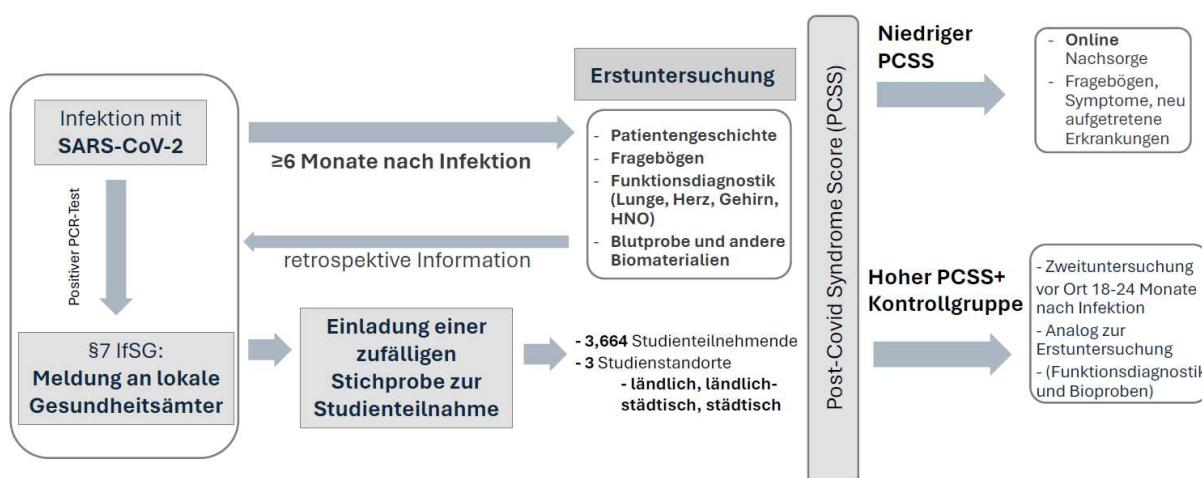
## 2. Methoden

### 2.1 Studiendesign der COVIDOM-Studie

#### 2.1.1 Genereller Studienaufbau

Die COVIDOM-Studie ist eine prospektive, multizentrische, populationsbasierte Kohortenstudie, mit dem Ziel die Langzeitfolgen mindestens 6 Monate nach einer akuten Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus zu untersuchen. Sie wurde an drei Standorten innerhalb Deutschlands durchgeführt (Kiel, Würzburg und Berlin), um ein möglichst repräsentatives Abbild verschiedener Bevölkerungsgruppen und Regionen zu erfassen. Im Rahmen der Studie wurden standardisierte Fragebögen erhoben und strukturierte Interviews durchgeführt. Außerdem wurde eine intensive Vor-Ort-Untersuchung mit diversen funktionellen Untersuchungen durchgeführt, die thematisch in unterschiedliche Organmodule aufgeteilt waren: Herz, Lunge, Neurologie, Anthropometrie, HNO und Leber. Des Weiteren wurde eine Blut- und Bioprobenentnahme durchgeführt und eine Bioprobensammlung zur Beantwortung späterer wissenschaftlicher Fragen angelegt.

Proband:innen mit relevantem Post-COVID-Syndrom basierend auf einem hohen PCS-Score >26,25 bei der Erstuntersuchung (Bahmer et al., 2022) wurden als Fälle definiert und zu einer Follow-Up-Untersuchung 18-24 Monate nach der initialen SARS-CoV-2-Infektion eingeladen. Jedem Fall wurde anhand des Infektionsdatums eine gematchte Kontrollperson zugeordnet, deren Infektionsdatum chronologisch als nächstes folgt und die keinen hohen PCS-Score aufweist. Die Kontrollpersonen wurden ebenfalls zu einem Vor-Ort-Termin inklusive funktioneller Diagnostik eingeladen und erhielten dasselbe Untersuchungsprogramm wie die Fälle. Basierend auf dieser Definition erhielten ca. 30-40% der Baseline-Studienteilnehmenden im Follow-Up ebenfalls einen Vor-Ort-Termin. Die übrigen Teilnehmenden (ca. 60-70%) erhielten eine Online/Telefonbefragung, was bedeutet, dass keine funktionellen Verlaufsuntersuchungen und somit auch keine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt wurden.



**Abbildung 1 – Studienaufbau (eigene Abbildung)**

Die Studie ist Teil des „Nationalen Pandemie Kohorten Netzes“ (NAPKON), welches zu Beginn der COVID-19 Pandemie gegründet wurde und aus einem Zusammenschluss fast aller deutscher Universitätskliniken sowie weiteren wissenschaftlich orientierten Kliniken und Praxen besteht. NAPKON wird durch das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) gefördert (Förderkennzeichen: 01KX2021). Das NUM wurde ebenfalls zu Beginn der Pandemie als neue Förderstruktur etabliert, um die nationale SARS-CoV-2-bezogene Forschung in Deutschland zu koordinieren. Der Beginn der Rekrutierung der Studienteilnehmenden in NAPKON/COVIDOM wurde im November 2020 begonnen, der Einschluss der/des letzten Studienteilnehmenden hat im Mai 2023 stattgefunden. Eine genaue Beschreibung der COVIDOM-Studie ist bereits an anderer Stelle erfolgt (Horn et al., 2021).

Die Studie ist beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00023742) und bei ClinicalTrials.gov (NCT04679584) registriert.

Das Studienprotokoll und die Vorgehensweisen wurden von der Ethikkommission Kiel genehmigt (Aktenzeichen D537/20).

Im Folgenden wird ausschließlich auf die verwendete Methodik am Standort Kiel eingegangen.

### 2.1.2 Rekrutierung und Studiensempling

Um eine möglichst populationsrepräsentative Stichprobe ohne starke Verzerrung durch bekannte und unbekannte Selektionsfaktoren zu erhalten, wurden alle volljährigen Personen mit einem behördlich gemeldeten positiven PCR-Nachweis des SARS-CoV-2-Virus durch die Gesundheitsämter Kiel, Plön, Rendsburg-Eckernförde, Schleswig-Flensburg und Neumünster zur Studienteilnahme eingeladen. Die Einladung erfolgte in der Form, dass durch die Gesundheitsämter Einladungsschreiben mit Rückantwortmöglichkeit an sämtliche Infizierte eines bestimmten Zeitraums aus dem jeweiligen Meldegebiet versendet wurden. Der PCR-Nachweis der akuten SARS-CoV-2 Infektion musste zum Zeitpunkt des geplanten Vor-Ort-Termins mindestens 6 Monate zurückliegen, die Kontaktaufnahme durch die Gesundheitsämter, die Rückmeldung durch die Infizierten und eine erste Vorab-Befragung erfolgte in der Zeit dazwischen. Die Symptomatik der akuten Infektion oder die Schwere des Krankheitsverlaufes spielten grundsätzlich keine Rolle bei der Einladung, wobei die demographischen Variablen der Studienteilnehmenden (Alter, Geschlecht, Hospitalisierungsrate) regelhaft mit den Meldedaten der SARS-CoV-2 Infektionen abgeglichen wurden, um eine verzerrte Rekrutierung zu vermeiden.

Eine akute (Re-)Infektion stellte ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Vor-Ort-Untersuchung. Dazu wurde ein Infektionsfragebogen ausgefüllt und die Körpertemperatur

vor Ort gemessen. Bei Erkältungssymptomatik wurde, so bald verfügbar, ein Antigen-Schnelltest durchgeführt.

Die Einladungen wurden per Post versandt, um eine durch mangelnde Medienkompetenz hervorgerufene Selektion zu verhindern. Die Einladungsschreiben wurden jedoch nicht kontrolliert, sodass es nicht auszuschließen ist, dass sich interessierte Personen unabhängig von den Einladungen durch die Gesundheitsämter über die Webseite für eine Teilnahme zurückgemeldet haben. Allen interessierten Personen wurden nach der selbstständigen Registrierungen für die Terminvereinbarung zum Vor-Ort Termin telefonisch kontaktiert. Den Proband:innen wurde eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 Euro zuzüglich einer Fahrkostenerstattung pro Kilometer angeboten. Damit sollte sowohl für Personen ohne subjektiv anhaltende Beschwerden als auch für Personen mit weiterem Anreiseweg ein Anreiz geschaffen werden, um an der Studie teilzunehmen und eine Stichprobenverzerrung zu reduzieren. Durch die zuvor genannten Gesundheitsämter wurden die Einladungen gestaffelt verschickt, beginnend mit Personen, die bis Oktober 2020 infiziert waren. Interessierte Personen konnten sich anschließend telefonisch oder postalisch per Antwortformular im Studienzentrum rückmelden und Termine für das Vorabgespräch und die Vor-Ort-Untersuchung ausmachen. Die Vor-Ort-Untersuchungen fanden im Studienzentrum am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel in speziell dafür reservierten Räumen statt, sodass das umfangreiche Untersuchungsprogramm inklusive der diversen funktionellen Untersuchungen zeiteffizient durchgeführt werden konnte. An den Studienstandorten in Berlin und Würzburg erfolgte die Rekrutierung analog zum Vorgehen in Kiel. Details hierzu wurden bereits publiziert (Horn et al., 2021).

## 2.2 Funktionelle Messwerte

### 2.2.1 Lungenfunktion

#### 2.2.1.1 Diffusionsgasmessung

Die Diffusionsgasmessung ist der Hauptbestandteil dieser Dissertation und wird im Folgenden ausführlich beschrieben. Die Diffusionskapazität steht dabei für das Austauschvermögen der Atemluftgase zwischen dem Alveolarraum der Lunge und dem Hämoglobin in den Kapillaren der Lungenstrombahn. Bei der Diffusionsgasmessung wird indirekt die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (TLCO) gemessen, um pathologische Veränderungen des Gasaustausches beziehungsweise der Gasaustauschfläche oder der Lungenperfusion zu beurteilen. Zusätzlich können Rückschlüsse auf das Ventilations-Perfusions-Verhältnis gezogen werden. Für die Messung wird CO verwendet, da dieses eine etwa 200-mal höhere Affinität zu Hämoglobin hat als O<sub>2</sub>.

Die „Standard Operating Procedure“ (SOP) wurde zu Beginn der Studie in Anlehnung an die COSYCONET-Studie (Karch et al., 2016) durch die Doktorand:innen des Pneumologie-Moduls erstellt und basiert auf den Qualitätskriterien der ERS/ATS (Graham et al., 2017). Die Untersuchung wurde mit der Diffusionseinheit des Vynthus One Bodyplethysmographen der Fa. Vyaire (Würzburg, Deutschland) durchgeführt. In der verwendeten Single-Breath-Methode wird ein Gasgemisch aus CO und Methan in nicht-toxischer Konzentration eingeatmet und die Luft für mindestens 8 Sekunden angehalten. Nach der Luftanhaltzeit wird während der Ausatmung die Gaszusammensetzung in der Ausatmeluft durch das Gerät analysiert. Hieraus wird indirekt berechnet, wie viel Gas aus dem Alveolarraum in das Blut diffundiert ist. Es wurde eine Doppelmessung mit einer vierminütigen Wartezeit zwischen den Durchgängen durchgeführt.

Entsprechend waren für die Gesamtmessung insgesamt 10 Minuten angesetzt.

Der Durchschnitt der folgenden Messwerte wurde dokumentiert:

- TLCO<sub>SB</sub> in mmol/min/kPa: entspricht dem Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor.
- alveoläres Volumen (VA) in L.
- TLCO/VA in mmol/min/kPa/l (= KCO<sub>SB</sub>): entspricht dem Transferkoeffizienten.

Folgende Plausibilitäts- und Qualitätskriterien waren bei der Messung zu beachten:

- Das RV bei der Diffusionskapazität sollte nicht größer als das RV bei der Bodyplethysmographie sein.
- Proband:innen sollten aktiv die Luft anhalten können.
- Ein- und Ausatmung durften nicht zu langsam sein.
- Das Volumen musste während der Luft-Anhaltezeit konstant bleiben.
- VA konnte nicht größer als TLC sein.

Zudem musste manuell eine der folgenden Qualitätsstufen analog zu den ERS/ATS-Kriterien für die Messung ausgewählt werden. Bei zwei einwandfreien Messungen mit Ergebnissen innerhalb eines 10%-Intervalls wurde ein „A“ vergeben. Lagen die beiden Messungen in einem 20%-Intervall Korridor, konnte ein „B“ vergeben werden. Eine generell nicht auswertbare Messung ergab die Qualitätsstufe „C“. Wurde nur ein einzelner einwandfreier Durchgang mit verwertbarem Ergebnis durchgeführt, konnte die Qualitätsstufe „D“ vergeben werden. Eine einzelne technisch eingeschränkte, jedoch verwertbare Messung ergab die Qualitätsstufe „E“.

### 2.2.1.2 Forcierte Spirometrie

Die forcierte Spirometrie ist eine Untersuchung zur Erfassung der dynamischen Lungenvolumina und Atemwegsflüsse und dient zur Beurteilung von obstruktiven beziehungsweise restriktiven Ventilationsstörungen der Lunge. Die Untersuchung wurde mit der Spirometrieinheit des Vynthus One der Fa. Vyaire durchgeführt.

Die SOP basiert auf den Qualitätskriterien der ERS/ATS (Graham et al., 2019). Für die Messung waren 7 Minuten angesetzt. Ziel waren drei reproduzierbare Messdurchgänge, von denen der Beste dokumentiert wurde. Bei der Durchführung des Atemmanövers sollte der/die Proband:in bestmöglich unterstützt und motiviert werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Folgende Messwerte des besten Durchganges wurden dokumentiert:

- FEV1 [L]: entspricht der Einsekundenkapazität.
- FVC [L]: entspricht der forcierten Vitalkapazität.
- PEF [L \*s<sup>-1</sup>]: entspricht dem Spitzenfluss der Ausatemgeschwindigkeit bei forciert Exspiration.
- FEF25 (=MEF75), FEF50 (=MEF50), FEF75 (=MEF25) [ jeweils L\*s-], FEF25-75 (=MMEF) [L \*s<sup>-1</sup>]: entspricht dem forcierten exspiratorischen Fluss während der Ausatmung von 25% bzw. 50% bzw. 75% der FVC.

Nach drei Durchgängen wurde die Qualität anhand von Reproduzierbarkeits- und Akzeptanzkriterien beurteilt. Für ein „A“ mussten mindestens drei Durchgänge durchgeführt worden sein und die FEV1- und FVC-Werte der zwei besten Messungen nicht mehr als 150 ml beziehungsweise 5% auseinanderliegen (Reproduzierbarkeit). Zusätzlich durfte nur höchstens ein Akzeptanzkriterium **nicht** erfüllt sein. Zu den Akzeptanzkriterien der ERS/ATS gehören

- eine Expirationszeit von >6 Sekunden
- die Abwesenheit von Artefakten (Husten, Glottisschluss, Leckagen, vorzeitige Beendigung, unterschiedliche Anstrengung)
- ein endexspiratorisches Plateau
- ein rückextrapoliertes Volumen von < 5% und <150 ml der FEV1 beziehungsweise FVC.

Für ein „B“ mussten ebenfalls die Reproduzierbarkeitskriterien erfüllt sein, jedoch wurde akzeptiert, dass nur mindestens zwei der fünf Akzeptanzkriterien erfüllt wurden. Konnte man weder ein „A“ noch ein „B“ vergeben, mussten einzelne Durchgänge der Messung entweder wiederholt oder die Gesamtmessung mit einem „C“ versehen werden. Die Beurteilung sollte direkt nach der jeweiligen Untersuchung durch das Studienpersonal erfolgen und wurde anschließend nochmals von den Studienärzt:innen und Doktorand:innen kontrolliert.

### 2.2.1.3 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie dient der Beurteilung der Atemwegswiderstände in Ruheatmung. Zusätzlich können die nicht-ventilierbaren Lungenvolumina gemessen und beurteilt werden. Die Messung wurde ebenfalls im Vyntus ONE Bodyplethysmographen der Fa. Vyaire durchgeführt, einer Untersuchungskammer mit konstanten Druck- und

Volumenverhältnissen. Die Kammer musste einmal täglich vor Beginn der ersten Messung nach Herstellerangaben kalibriert werden. Die SOP basiert auf den Qualitätskriterien der ERS/ATS (Wanger et al., 2005). Für die Messung waren 7 Minuten angesetzt. Sobald fünf reproduzierbare Atemschleifen zu sehen waren, wurde die Verschlussdruckmessung aktiviert. Direkt im Anschluss an den Verschluss erfolgte eine Ruhespirometrie mit vollständiger Aus- und Einatmung. Dieser Ablauf wurde dreimal wiederholt. Es wurde keine Bronchodilatation durchgeführt. Der Durchschnitt der drei Ergebnisse von jeweils folgenden Messwerten wurde dokumentiert:

- RV [L] = Residualvolumen: entspricht dem verbleibenden Gasvolumen in der Lunge nach vollständiger Exspiration.
- TLC [L] = Total Lung Capacity: entspricht dem Gasvolumen in der Lunge nach maximaler Inspiration.
- FRC [L] = funktionelle Residual Capacity: entspricht dem verbleibenden Gasvolumen in der Lunge am Ende der Ausatmung in Atemruhelage.
- RV/TLC [L]: entspricht dem Verhältnis von RV zu TLC.
- sReff [kPa\*sec]: entspricht dem effektiven spezifischen Atemwegswiderstand.
- Reff [kPa\*sec/L]: entspricht dem effektiven Atemwegswiderstand.
- sRtot [kPa\*sec/L]: entspricht dem totalen spezifischen Atemwegswiderstand.
- Rtot [kPa\*sec/L]: entspricht dem totalen Atemwegswiderstand.

Zudem musste manuell eine Qualitätsstufe nach ERS/ATS-Kriterien für die Messung ausgewählt werden. Dabei sollten die Atemwegsschleifen optisch akzeptabel sein und die FRCpleth-Werte der drei Messungen höchstens 10% auseinander liegen, um eine Messung der Qualität „A“ zu erreichen. Sollten die Werte weiter auseinander liegen, konnten einer oder mehrere Versuche wiederholt werden, je nach Zeit und Motivation der Proband:innen. Für die Qualität der Stufe „B“ mussten mindestens zwei der Werte in einem 20%-Intervall liegen. War ein Wert nicht innerhalb des Intervalls, wurde die entsprechende Messung entweder wiederholt oder aus dem Ergebnis herausgerechnet. Entsprachen die Messwerte keiner der genannten Qualitätskriterien, wurde ein „C“ vergeben. Die Beurteilung sollte direkt nach der jeweiligen Untersuchung durch das Studienpersonal erfolgen und wurde anschließend nochmals von den Studienärzt:innen und Doktorand:innen überprüft.

## 2.2.2 Vitalparameter und Laborwerte

Bei allen Proband:innen wurden Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen sowie ein 12-Kanal-EKG geschrieben.

Die Bioprobenentnahme umfasste eine Blutentnahme (Serum-, Citrat-, Heparin-, EDTA- und PAXgene-Monovetten), eine Speichelprobe, einen Rachenabstrich sowie eine Urin- und

gegebenenfalls Stuhlprobe. Im Blut wurden unter anderem die Zellzahl, Elektrolyte, Hämoglobin, NT-proBNP, kardiale Troponine, D-Dimere, Gerinnungsparameter, Interleukin-6 sowie Sars-CoV-2 IgG und IgA bestimmt.

### **2.3 Stichprobenbeschreibung**

#### **2.3.1 Demographie, medizinische Vorgeschichte, Lebensstil**

Um die Stichprobe genauer beschreiben zu können, wurden die Proband:innen zu mehreren Zeitpunkten gebeten, diverse Fragebögen auszufüllen. Dabei wurden unter anderem Fragen zu Familie, Wohnsituation, Ethnie, Staatsangehörigkeit, Schulabschluss, Erwerbstätigkeit und Lebensqualität beantwortet. Ebenso sollten Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen, Impfungen, Rauchstatus, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte angegeben werden.

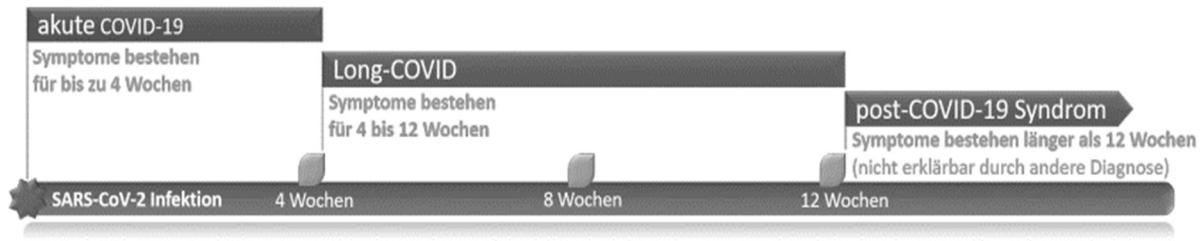
#### **2.3.2 Akute COVID-19 Infektion**

Um die Schwere der akuten SARS-CoV-2-Infektion genauer zu beschreiben, sollten die Proband:innen Fragen zum Krankheitsverlauf beantworten. Das Vorhandensein von 23 möglichen Coronasympтомen (Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit, pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome) in der Akutphase der Erkrankung wurde jeweils zweistufig abgefragt. Zunächst wurde mit einer dichotomen Variable erfasst, ob das jeweilige Symptom vorlag oder nicht (Kodierung 1=ja, 0=nein). Wenn das spezifische Symptom vorlag, wurde mit Hilfe einer 4-stufigen Likert-Skala die Schwere dieses Symptoms erfragt (1=leicht, 2=mäßig, 3=schwer, 4=lebensbedrohlich). Zudem sollten mit der akuten Infektion verbundene Krankenhausaufenthalte und durchgeführte Interventionen angegeben werden (ambulanter Verlauf vs. Hospitalisierung vs. Intensivstation vs. Intensivstation + mechanische Beatmung). Die Dauer zwischen Infektionsdatum und Visitendatum wurde anhand des positiven PCR-Nachweises ermittelt.

#### **2.3.3 Post-COVID-Syndrom (PCS)**

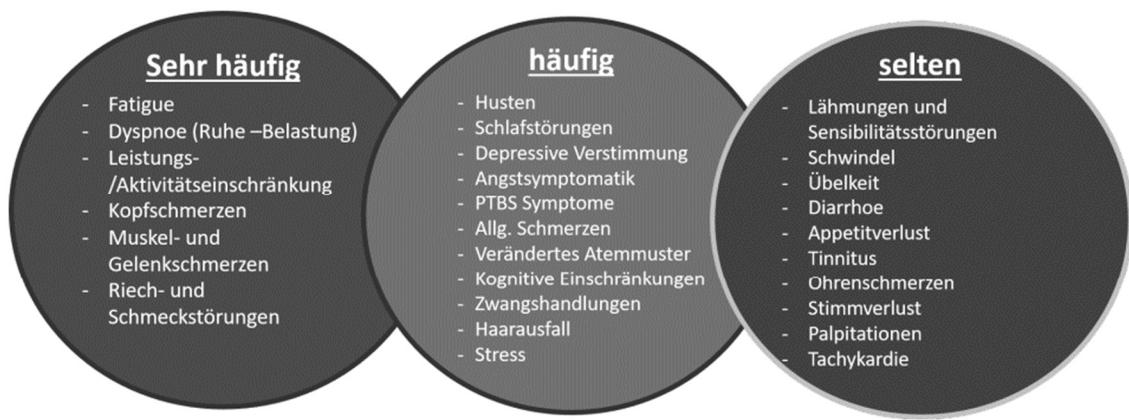
Laut deutscher S1-Leitlinie (Koczulla et al., 2023) wird zwischen Long-COVID und Post-COVID-Syndrom unterschieden. Das PCS wird definiert als langanhaltende Beschwerden (> 3 Monate) nach einer SARS-CoV-2-Infektion, eine post-akute Verschlechterung vorbestehender Symptome oder der post-akute Beginn neuer Symptome. Diese Symptome dürfen nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sein. Davon abzugrenzen ist „Long-

COVID“, welches durch ein Bestehen von Symptomen im Zeitraum von vier bis zwölf Wochen definiert ist.



**Abbildung 2 - Überblick über COVID-19 Nomenklatur (nach National Institute for Health Care Excellence (NICE) (Koczulla et al., 2023)**

Zu den möglichen Symptomen gehören unter anderem Geruchs- und Geschmacksstörungen, Müdigkeit, Erschöpfung/Fatigue, Husten, Dyspnoe, Konzentrationsstörungen, Schmerzen und Schwindel.



**Abbildung 3 - Pragmatische Einteilung der Symptomhäufigkeit von Long-/Post Covid nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit (Koczulla et al., 2023)**

### 2.3.4 Screening-Fragen für Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatiguesyndrom (ME/CFS)

Die kanadischen Konsensus-Kriterien für ME/CFS umfassen folgende 12 Symptombereiche: Fieber, Fatigue, Konzentrationsstörungen, nicht erholsamer Schlaf, Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Gelenkschmerzen, grippeartiges Gefühl, Depression/Angst. Bezüglich dieser Symptome wird erfragt, ob diese wiederkehrend auftreten, anhalten oder neu aufgetreten sind. Zunächst wurde mit einer dichotomen Variable

erfasst, ob das jeweilige Symptom vorlag oder nicht (Kodierung 1=ja, 0=nein). Wenn das spezifische Symptom vorlag, wurde mit Hilfe einer 3-stufigen Likert-Skala die Schwere dieses Symptoms erfragt (1=leicht, 2=mäßig, 3=stark). Ebenso wurde die Dauer bis zur Symptomfreiheit (falls zutreffend), die Dauer bis zur Wiedererlangung der Leistungsfähigkeit (falls zutreffend) und die körperliche Fitness vor und nach Corona-Infektion erfragt.

### 2.3.5 Multidimensional Dyspnoea Profile (MDP)

Der MDP wird genutzt, um subjektive Luftnot besser beschreiben und quantifizieren zu können. Er lässt sich dazu in verschiedene Domänen unterteilen. Die MDP-A1-Domäne bewertet die Unannehmlichkeit oder das Unbehagen des Atemgefühls in den letzten zwei Wochen und nutzt zur Beurteilung eine Skala von 0 bis 10 (0=neutral; 10= unerträglich). Die MDP-SQ-Domäne wählt die am genauesten zutreffende Aussage in Bezug auf die letzten zwei Wochen zwischen sechs möglichen Antworten aus:

1) Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand.
2) Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickte oder Ich habe ein Verlangen nach Luft.
3) Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an.
4) Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration.
5) Ich atme viel.
6) Keine Gruppe ist zutreffend.

**Tabelle 1 - Antwortmöglichkeiten bei der MDP-SQ-Domäne**

Die MDP-SQ-1-Domäne beschreibt fünf sensorische Qualitäten des Atemgefühls (Muskelarbeit, Lufthunger, Brustenge, mentale Anstrengung, Polypnoe) und die MDP-A2-Domäne fünf emotionale Qualitäten des Atemgefühls (depressiv, besorgt, frustriert, verärgert, ängstlich). Dabei wird jede einzelne Qualität auf einer Subskala von 0 bis 10 (0=keine; 10=so intensiv wie vorstellbar) beurteilt. Es wird keine Summe aus den Subskalen gebildet. Sollte man im Praxisalltag nur begrenzte Möglichkeiten haben, wird empfohlen lediglich die MDP-A1-Domäne zu verwenden (Banzett et al., 2015).

### 2.4 PCS-Score

Um das PCS genauer zu beschreiben und die Symptome zu quantifizieren wurde in einer ersten Auswertung der COVIDOM-Studie ein PCS-Schweregrade-Score (PCS-Score) entwickelt (Bahmer et al., 2022). Der PCS-Score wurde zwischenzeitlich noch weiterentwickelt und es wurden prädiktorenspezifische Subscores entwickelt (Ballhausen et al., 2023).

#### 2.4.1 Allgemeiner PCS-Score

Anhand zwölf definierter, nicht-überlappender Symptomkomplexe wird die Krankheitslast der Proband:innen durch Selbstangabe ermittelt.

Symptomkomplex	Selbstbenannte Subsymptome
Fatigue	Fatigue
Husten und/oder keuchende Atmung	Husten, keuchende Atmung
neurologische Auffälligkeiten	Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, motorische/sensorische Defizite, Taubheit, Tremor, Konzentrationsstörung, Kognitionsstörung, Sprachstörung
Gelenk- und/oder Muskelschmerzen	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
HNO-Beschwerden	Heiserkeit, Halsschmerzen, Schnupfen
gastrointestinale Beschwerden	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Schlafstörungen	Insomnie, nicht-erholsamer Schlaf
Belastungsintoleranz	Kurzatmigkeit, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit
anhaltende oder wiederkehrende Infektionszeichen	Schüttelfrost, Fieber, Grippe-Symptomatik
chemosensorische Defizite	Geruchs- und Geschmacksstörungen
Brustschmerzen	Brustschmerzen
dermatologische Auffälligkeiten	Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz

**Tabelle 2 - Definition des globalen PCS-Score**

*Hinweis: Ein Symptomkomplex wird als vorhanden gewertet, wenn mindestens eins der Subsymptome vorliegt.*

Dabei wird das Vorhandensein des jeweiligen Symptoms binär mit ja/nein beantwortet. Die einzelnen Symptome werden bei Vorhandensein unterschiedlich gewichtet und anschließend summiert. Die Gewichtung ist das Ergebnis eines hypothesenfreien Clusteringverfahrens mit der k-means Methode und anschließender Zuordnung zu diesen Clustern über eine ordinale logistische Regressionsanalyse, wobei die Clusterzugehörigkeit als Outcome Variable behandelt wurde (für Details s. Bahmer et al., 2022). Patient:innen mit einem PCS-Score von  $\leq 10,75$  haben kein beziehungsweise ein mildes PCS, mit einem Score von  $> 10,75$  und  $\leq 26,25$  ein moderates PCS und mit einem Score von  $> 26,25$  ein schweres PCS.

Im Anschluss an die hypothesenfreie Entwicklung des PCS-Scores wurden klinisch bedeutsame Prädiktoren identifiziert. In zwei unabhängigen Kohorten wurden die persönliche Resilienz, gemessen mit der Brief Resilience Scale (BRS), sowie die akute Erkrankungsschwere der COVID-19-Infektion, gemessen an der Anzahl der als schwer oder lebensbedrohlich empfundenen Symptome, als bedeutsame Prädiktoren identifiziert.

Aufgrund der Verschiedenheit dieser Variablen wurde die Hypothese entwickelt, dass sich innerhalb des PCS-Scores zwei Subsyndrome abbilden, die von den beiden Prädiktoren „Resilienz“ und „akute Erkrankungsschwere“ unterschiedlich beeinflusst werden. Deshalb wurde mit Hilfe einer „Classification and Regression Tree Analyse (CART-Analyse)“ identifiziert, welche der 12 Symptome des globalen PCS-Scores eher von dem Prädiktor „Resilienz“ und welche eher von dem Prädiktor „akute Erkrankungsschwere“ beeinflusst werden (Ballhausen et al., 2023). Basierend auf den Ergebnissen dieser CART-Analyse wurden in einem ersten Schritt zwei überlappungsfreie PCS-Subscores gebildet, wobei nur die für den jeweiligen Prädiktor relevanten PCS-Symptome in das erneute „k-means Clustering“ einbezogen wurden. Deshalb bestehen die beiden Subscores nur aus drei (resilienz-spezifischer PCS-R-Score) bzw. vier (schweregrad-spezifischer PCS-S Score) binären Symptomindikatoren.

PCS-S-Score und PCS-R-Score haben untereinander nur gering korreliert, allerdings ergab sich jeweils eine relevante Korrelation mit der Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D-5L (Herdman et al., 2011) (PCS-R:  $p=-0,62$ ; PCS-S:  $p=-0,50$ ; beide  $p<0,001$ ).

#### 2.4.2 PCS-R Score

Der resilienz-spezifische PCS-R-Score beinhaltet anhaltende neurologische Symptome, Fatigue und Schlafstörungen. Er wird in die beiden Gruppen PCS-R1 = keine/milde Symptomatik und PCS-R-2 = moderate/schwere Symptomatik unterteilt. Alle drei Symptomkomplexe erhalten in dem Regressionsmodell einen ähnlichen Wert und gehen somit zu gleichen Teilen in den Gesamtscore ein. Als Prädiktoren für einen hohen PCS-R-Score wurden neben der geringen persönlichen Resilienz außerdem vorbestehende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie ein geringer Bildungsstand identifiziert.

Symptomkomplex	Cluster		Regressionskoeffizient	PCS-R-Score Gewichtung	
	I (n=211)	II (n=394)		original	skaliert
Fatigue	0,057	0,898	45,839	46,0	6,5
Neurologische Symptome	0,223	0,969	45,796	46,0	6,5
Schlafstörung	0,171	0,822	45,221	45,0	6,5

**Tabelle 3 - Definition des resilienz-spezifischen PCS-R-Score nach Ballhausen et al. (2023)**

#### 2.4.3 PCS-S-Score

Der Symptom-spezifische PCS-S-Score basiert auf den Symptomkomplexen Gelenk-/Muskelschmerzen, chemosensorische Defizite, Belastungsintoleranz sowie anhaltenden Infektionszeichen. Dabei wurden vier Cluster identifiziert: PCS-S1 entspricht einem

abwesenden PCS, PCS-S2 einem überwiegend auf Belastungsintoleranz beruhendem PCS, PCS-S3 einem überwiegend auf chemosensorischen Defiziten beruhendem PCS und PCS-S4 entspricht einem schweren PCS, bei dem alle vier Symptomkomplexe vorliegen.

Symptom-komplex	Cluster				Regressions-koeffizient	PCS-S Score Gewichtung	
	I (n=232)	II (n=142)	III (n=173)	IV (n=58)		original	skaliert
Belastungs-intoleranz	0,000	1,000	0,445	0,952	7,405	7,5	5,0
Gelenk-/Muskel-schmerzen	0,026	0,119	0,136	0,460	0,754	1,0	0,5
Chemo-sensorische Defizite	0,000	0,000	1,000	0,270	9,526	9,5	6,5
Infektions-zeichen	0,075	0,000	0,018	1,000	9,618	9,5	6,5

**Tabelle 4 - Definition des Symptom-spezifischen PCS-S-Score nach Ballhausen et al. (2023)**

## 2.5 Auswertung

Für die Auswertung wurden die Daten von allen drei Standorten (Kiel, Berlin und Würzburg) verwendet.

### 2.5.1 Datenbereinigung

Für die Datenbereinigung wurden zunächst die für diese Promotionsarbeit benötigten Variablen aus dem „Data Dictionary“ identifiziert. Diese Daten wurden anschließend extrahiert und in einer Datei zusammengeführt. Die funktionellen Messdaten der Lungenfunktion wurden auf Sinnhaftigkeit geprüft und teilweise manuell nachberechnet, um Übertragungsfehler zu korrigieren. Physiologisch nicht-plausible Werte wurden dokumentiert und aus den weitergehenden Berechnungen ausgeschlossen. Die bereinigten Lungenfunktionsdaten wurden dann anhand des GLI-Calculators (<https://gli-calculator.ersnet.org/index.html>) auf die aktuellen Sollwerte der Global Lung Function Initiative (GLI) bezogen (REF.). Für die Berechnung der Referenzwerte sind Angaben zur Ethnie notwendig. Da in der Kohorte fast ausschließlich Personen mit kaukasischem Hintergrund enthalten waren und in den wenigen anderen Fällen die Zuordnung anhand der vorhandenen Angaben nicht eindeutig geführt werden konnte, wurde für alle Proband:innen die Ethnizität auf „kaukasisch“ gesetzt. Da keine Sollwerte für über 80-jährige vorliegen, aber einige Proband:innen älter als 80 Jahre alt waren, wurde zur Berechnung der Sollwerte das Alter bei 80 Jahren gekappt.

## 2.5.2 Statistische Verfahren

Alle statistischen Analysen wurden mit R Studio Dateiversion 2023.9.1.0 für Windows durchgeführt. Aufgrund der Größe des Datensatzes wurde darauf verzichtet, auf Normalverteilung zu testen und ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet. Der daraus entstandene Power-Verlust in Höhe von 5% wurde wissentlich akzeptiert. Um zwei unabhängige Stichproben zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Für zwei abhängige Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Um Korrelationen zwischen zwei Variablen zu berechnen, wurde die Spearman-Korrelation verwendet. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

Kategoriale und dichotomiale Variablen wurden in absoluten Häufigkeiten und Prozenten angegeben. Metrische Variablen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Für funktionelle Messwerte wurden Absolutwerte, %predicted (%pred) und z-score berechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik nach PCS-/PCS-S/PCS-R-Gruppen

An den Standorten Kiel, Würzburg und Berlin wurden bis zum 10. Oktober 2023 insgesamt 3021 Proband:innen mindestens 6 Monate nach durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion im Rahmen der Studie untersucht. Die Unterteilung in drei Schweregradgruppen erfolgte basierend auf der Selbstauskunft der Teilnehmenden anhand des zuvor beschriebenen PCS-Scores. Dabei entspricht PCSS-1 einem milden Post-Covid-Syndrom, PCSS-2 einem moderaten Post-Covid-Syndrom und PCSS-3 einem schweren Post-Covid-Syndrom.

In *Tabelle 5* sind die wichtigsten demografischen Merkmale getrennt nach PCS-Scoregruppen beschrieben. Dazu gehören sowohl die retrospektiv berichtete Krankheitsschwere während der akuten Infektion sowie die prospektiv gemessenen funktionellen Messwerte aus der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (*Tabelle 6*) und die subjektiv empfundene Dyspnoe (*Tabelle 7*).

Es lässt sich erkennen, dass vor allem ältere Frauen von einem schwereren PCS betroffen sind. Zusätzlich war die akute Erkrankung (Anzahl und Schwere der Symptome sowie Komplikationen) signifikant stärker ausgeprägt bei Patient:innen, die einen hohen PCS-Score haben. Das Rauchverhalten hingegen war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ausgeprägt und auch der BMI unterschied sich nicht.

In den funktionellen Messdaten der Diffusionsgasmessung zeigen sich signifikante Unterschiede von TLCO und VA zwischen den drei PCS-Gruppen, jedoch nicht der KCO. In der Bodyplethysmographie zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied der TLC. Die Zusammenschau der funktionellen Ergebnisse deutet darauf hin, dass die Patient:innen keine Einschränkung im Gasaustausch, sondern der Gasaustauschfläche bzw. der Gasverteilung haben.

Das subjektive Gefühl von Dyspnoe und unterschiedlichen unangenehmen Empfindungen bezüglich des Atemgefühls (MDP A1) ist signifikant stärker ausgeprägt bei Patient:innen mit hohem PCS-Score (*Tabelle 7*).

	PCSS-1 (n=1076)	PCSS-2 (n=1424)	PCSS-3 (n=521)	p-Wert
Alter [Jahre], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	43,1 $\pm$ 16,3	44,5 $\pm$ 14,7	50,4 $\pm$ 14,2	<b>&lt;0,001</b>
Frauen, n (%)	489 (45,5)	866 (60,8)	360 (69,1)	<b>&lt;0,001</b>
Männer, n (%)	587 (54,5)	558 (39,2)	161 (30,9)	
Raucher:innen, n (%) <sup>a</sup>	151 (14,0)	173 (12,2)	53 (10,2)	0,08
	n=1067	n=1408	n=517	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	21,7 $\pm$ 10,2	21,4 $\pm$ 12,1	20,0 $\pm$ 13,8	0,36
Vorerkrankungen	n=1004	n=1234	n=417	
Kardiovaskulär <sup>e</sup> n(%)	181 (18,0)	307 (24,9)	160 (38,4)	<b>&lt;0,001</b>
Pulmologisch <sup>f</sup> n(%)	108 (10,8)	228 (18,5)	99 (23,7)	
Krankheitsschwere während der akuten COVID-19-Erkrankung	n=1001	n=1228	n=413	
Symptomlast (Anzahl Symptome) <sup>b</sup>				<b>&lt;0,001</b>
0-2, n (%)	107 (10,6)	57 (4,6)	1 (0,2)	
3-5, n (%)	174 (17,4)	58 (4,8)	3 (0,7)	
6-8, n (%)	268 (26,8)	210 (17,1)	27 (6,6)	
9 oder mehr, n (%)	452 (45,2)	903 (73,5)	382 (92,5)	
Symptomschwere (Anzahl Symptome „schwer“ oder „lebensgefährlich“) <sup>c</sup>				<b>&lt;0,001</b>
0, n (%)	393 (39,3)	233 (19,0)	36 (8,7)	
1-3, n (%)	462 (46,1)	541 (44,1)	130 (31,5)	
4-6, n (%)	109 (10,9)	294 (23,9)	118 (28,6)	
7 oder mehr, n (%)	37 (3,7)	160 (13,0)	129 (31,2)	
Schwere Komplikationen in der Akutphase <sup>d</sup>				<b>&lt;0,001</b>
ja, n (%)	33 (3,3)	74 (6,0)	42 (10,2)	

**Tabelle 5 - Eigenschaften nach PCSS-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq$  6 Monate nach Infektion. <sup>b</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Situationen in der akuten Erkrankungsphase vorlag: Stationäre Behandlung im Krankenhaus, Behandlung auf der Intensivstation, künstliche Beatmung, tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere thromboembolische Ereignisse. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>f</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere.

<b>Funktionelle Messwerte<sup>a</sup></b>	n=959	n=1289	n=448	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW ± SD	8,8 ± 2,1	8,2 ± 2,0	7,4 ± 1,7	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_pp [%], MW ± SD	96,6 ± 13,8	94,8 ± 13,2	93,2 ± 15,0	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_z, MW ± SD	-0,28 ± 0,96	-0,40 ± 0,93	-0,51 ± 1,00	<b>&lt;0,001</b>
VA [L], MW ± SD	6,0 ± 1,3	5,7 ± 1,3	5,3 ± 1,1	<b>&lt;0,001</b>
VA_pp [%], MW ± SD	99,3 ± 11,9	97,6 ± 10,8	96,4 ± 12,5	<b>&lt;0,001</b>
VA_z, MW ± SD	-0,09 ± 1,03	-0,13 ± 0,95	-0,34 ± 1,10	<b>&lt;0,001</b>
KCO [TLCO/VA], MW ± SD	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	<b>&lt;0,001</b>
KCO_pp, MW ± SD	97,3 ± 14,6	96,8 ± 15,6	96,7 ± 15,7	0,926
KCO_z, MW ± SD	-0,21 ± 1,00	-0,22 ± 0,99	-0,23 ± 1,05	0,961
<hr/>				
	n=1058	n=1390	n=499	
FVC [L], MW ± SD	4,6 ± 1,1	4,3 ± 1,0	3,9 ± 0,9	<b>&lt;0,001</b>
FVC_pp, MW ± SD	98,8 ± 12,3	97,7 ± 11,8	96,7 ± 13,3	<b>0,015</b>
FVC_z, MW ± SD	-0,11 ± 0,92	-0,19 ± 0,88	-0,25 ± 0,96	<b>0,021</b>
FEV1/FVC [%], MW ± SD	78,46 ± 8,13	78,59 ± 7	77,92 ± 7,55	0,151
<hr/>				
	n=1029	n=1354	n=479	
TLC [L], MW ± SD	6,3 ± 1,4	5,9 ± 1,3	5,7 ± 1,2	<b>&lt;0,001</b>
TLC_pp, MW ± SD	96,0 ± 13,3	94,5 ± 12,4	94,2 ± 12,4	<b>0,0054</b>
TLC_z, MW ± SD	-0,35 ± 1,11	-0,48 ± 1,02	-0,51 ± 1,05	<b>0,0039</b>

**Tabelle 6 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCSS-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages ≥ 6 Monate nach Infektion.

MDP <sup>a</sup>	n=949	n=1143	n=379	
MDP A1, median [IQR] Bewertung der Unannehmlichkeit oder des Unbehagens Ihres Atemgefühls in letzten 2 Wochen.	0 [0-0]	1 [0-3]	3 [1-5]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ1, median [IQR] Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand.	0 [0-0]	0 [0-1]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ2, median [IQR] Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickt oder Ich habe ein Verlangen nach Luft.	0 [0-0]	0 [0-1]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ3, median [IQR] Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an.	0 [0-0]	0 [0-2]	2 [0-5]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ4, median [IQR] Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration.	0 [0-0]	0 [0-0]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ5, median [IQR] Ich atme viel.	0 [0-0]	0 [0-2]	2 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 1, median [IQR] Mein Atemgefühl deprimiert mich.	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 2, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich besorgt.	0 [0-0]	0 [0-2]	2 [0-5]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 3, median [IQR] Mein Atemgefühl frustriert mich.	0 [0-0]	0 [0-1]	1 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 4, median [IQR] Mein Atemgefühl verärgert mich.	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 5, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich ängstlich.	0 [0-0]	0 [0-1]	1 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
<i>Welche Gruppe beschreibt am genauesten, wie sich Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen anfühlte.</i>	n=959	n=1172	n=396	<b>&lt;0,001</b>
1: Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand, n (%)	10 (1,0)	41 (3,5)	30 (7,6)	
2: Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickt oder Ich habe ein Verlangen nach Luft, n (%)	14 (1,5)	71 (6,1)	41 (10,4)	
3: Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an, n (%)	40 (4,2)	154 (13,1)	105 (26,5)	
4: Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration, n (%)	6 (0,6)	41 (3,5)	37 (9,3)	
5: Ich atme viel, n (%)	52 (5,4)	150 (12,8)	53 (13,4)	
6: Keine Gruppe ist zutreffend, n (%)	837 (87,3)	715 (61,0)	130 (38,8)	

**Tabelle 7 – MDP-Fragebogen nach PCSS-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages ≥ 6 Monate nach Infektion.

Basierend auf den Prädiktoren des ursprünglichen PCS-Scores wurde der Score weiterentwickelt und prädiktorenspezifische Subscores für die Prädiktoren „akute Erkrankungsschwere“ (PCS-S-Score, *Tabellen 8-10*) und „persönliche Resilienz“ (PCS-R-Score, *Tabellen 11-13*) entwickelt. Für den PCS-S-Score wurden vier mögliche Cluster identifiziert: PCS-S1 entspricht einem milden PCS, PCS-S2 einem überwiegend auf Belastungsintoleranz beruhendem PCS, PCS-S3 einem überwiegend auf chemosensorischen Defiziten beruhendem PCS und PCS-S4 entspricht einem schweren PCS, bei dem alle vier Symptomkomplexe vorliegen. Der PCS-R fokussiert sich auf anhaltende neurologische Symptome, Fatigue und Schlafstörungen und wird in die beiden Gruppen PCS-R1 = keine/milde Symptomatik und PCS-R-2 = moderate/schwere Symptomatik unterteilt.

Es wurden dieselben Berechnungen wie für den PCS-Score durchgeführt und die Ergebnisse zeigen eine vergleichbare Gruppenunterschiede. Lediglich für den BMI-Wert zeigt sich beim PCS-R-Score ein Gruppenunterschied im Vergleich zu den anderen beiden Scores.

	PCSS-S1 (n=1497)	PCSS-S2 (n=443)	PCSS-S3 (n=338)	PCSS-S4 (n=487)	p-Wert
Alter [Jahre], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	43,2 $\pm$ 16,0	48,8 $\pm$ 13,9	41,0 $\pm$ 14,0	47,1 $\pm$ 14,1	<0,001
Frauen, n (%)	769 (51,4)	262 (59,1)	180 (53,3)	333 (68,4)	<0,001
Männer, n (%)	728 (48,6)	181 (40,9)	158 (46,7)	154 (31,6)	
Raucher:innen, n (%) <sup>a</sup>	231 (15,4)	48 (10,8)	53 (15,7)	64 (13,1)	0,08
	n=1479	n=440	n=337	n=480	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	23,6 $\pm$ 8,7	25,8 $\pm$ 10,1	24,3 $\pm$ 9,0	25,5 $\pm$ 9,8	0,36
Vorerkrankungen	n=1497	n=443	n=338	n=487	
Kardiovaskuläre <sup>e</sup> n(%)	312 (20,8)	137 (24,9)	71 (21,0)	155 (31,8)	<0,001
Pulmologisch <sup>f</sup> n(%)	187 (12,5)	101 (22,8)	49 (14,5)	113 (23,2)	<0,001
Krankheitsschwere während der akuten COVID-19-Erkrankung	n=1497	n=443	n=338	n=487	
Symptomlast (Anzahl Symptome) <sup>b</sup>					<0,001
0-2, n (%)	157 (10,6)	1 (0,2)	12 (3,6)	2 (0,4)	
3-5, n (%)	184 (12,3)	14 (3,2)	39 (11,5)	8 (1,6)	
6-8, n (%)	348 (23,3)	63 (14,2)	70 (20,7)	37 (7,6)	
9 oder mehr, n (%)	808 (54,0)	365 (82,4)	217 (64,2)	440 (90,4)	
Symptomschwere (Anzahl Symptome „schwer“ oder „lebensgefährlich“) <sup>c</sup>					<0,001
0, n (%)	545 (36,4)	67 (15,1)	54 (16,0)	27 (5,5)	
1-3, n (%)	633 (42,3)	186 (42,0)	180 (53,2)	172 (35,3)	
4-6, n (%)	223 (14,9)	116 (26,2)	78 (23,1)	140 (28,8)	
7 oder mehr, n (%)	96 (6,4)	74 (16,7)	26 (7,7)	148 (30,4)	
Schwere Komplikationen in der Akutphase <sup>d</sup>					<0,001
ja, n (%)	58 (3,9)	45 (10,2)	11 (3,3)	37 (7,6)	

**Tabelle 8 - Beschreibung nach PCS-S-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq$  6 Monate nach Infektion. <sup>b</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Situationen in der akuten Erkrankungsphase vorlag: Stationäre Behandlung im Krankenhaus, Behandlung auf der Intensivstation, künstliche Beatmung, tiefe Beinvenenthrombose (TBT), Lungenarterienembolie (LAE), Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere thromboembolische Ereignisse. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>f</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere.

Funktionelle Messwerte <sup>a</sup>	n=1357	n=411	n=304	n=430	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW ± SD	8,6 ± 2,1	7,9 ± 1,9	8,6 ± 2,0	7,6 ± 1,7	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_pp [%], MW ± SD	96,3 ± 13,9	93,2 ± 13,8	96,6 ± 13,8	93,3 ± 13,8	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_z, MW ± SD	-0,29 ± 0,95	-0,49 ± 0,96	-0,28 ± 0,99	-0,50 ± 0,98	<b>&lt;0,001</b>
VA [L], MW ± SD	5,9 ± 1,3	5,6 ± 1,2	5,8 ± 1,3	5,5 ± 1,2	<b>&lt;0,001</b>
VA_pp [%], MW ± SD	99,1 ± 11,5	96,4 ± 11,1	98,2 ± 11,4	97,2 ± 12,2	<b>&lt;0,001</b>
VA_z, MW ± SD	-0,11 ± 0,99	-0,34 ± 0,96	-0,19 ± 1,02	-0,27 ± 1,08	<b>&lt;0,001</b>
KCO [TLCO/VA], MW ± SD	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	<b>&lt;0,001</b>
KCO_pp, MW ± SD	97,0 ± 14,7	96,3 ± 16,8	98,3 ± 15,6	96,2 ± 15,3	0,21
KCO_z, MW ± SD	-0,21 ± 0,97	-0,24 ± 1,02	-0,13 ± 1,04	-0,28 ± 1,04	0,28
	n=1467	n=437	n=332	n=473	
FVC [L], MW ± SD	4,4 ± 1,1	4,2 ± 1,0	4,4 ± 1,1	4,1 ± 1,0	<b>&lt;0,001</b>
FVC_pp, MW ± SD	98,5 ± 11,9	96,6 ± 11,8	97,8 ± 12,3	97,7 ± 13,8	0,052
FVC_z, MW ± SD	-0,13 ± 0,89	-0,26 ± 0,86	-0,19 ± 0,94	-0,18 ± 1,01	0,081
FEV1/FVC [%], MW ± SD	78,41 ± 7,79	77,93 ± 6,96	78,25 ± 8,25	78,34 ± 7,22	0,57
	n=1429	n=419	n=324	n=454	
TLC [L], MW ± SD	6,1 ± 1,3	5,9 ± 1,2	6,0 ± 1,3	5,8 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
TLC_pp, MW ± SD	95,9 ± 13,1	93,9 ± 12,2	94,7 ± 12,6	95,0 ± 13,6	<b>0,017</b>
TLC_z, MW ± SD	-0,37 ± 1,09	-0,53 ± 1,02	-0,47 ± 1,06	-0,43 ± 1,09	<b>0,016</b>

**Tabelle 9 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCS-S-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages ≥ 6 Monate nach Infektion.

MDP <sup>a</sup>	n=1412	n=409	n=320	n=443	
MDP A1, median [IQR] Bewertung der Unannehmlichkeit oder des Unbehagens Ihres Atemgefühls in letzten 2 Wochen.	0 [0-1]	2 [0-4]	0 [0-1]	3 [1-5]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ1, median [IQR] Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-1]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ2, median [IQR] Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickt oder Ich habe ein Verlangen nach Luft.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ3, median [IQR] Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an.	0 [0-0]	1 [0-3]	0 [0-1]	2 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ4, median [IQR] Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration.	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ5, median [IQR] Ich atme viel.	0 [0-1]	1 [0-3]	0 [0-1]	1 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 1, median [IQR] Mein Atemgefühl deprimiert mich.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 2, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich besorgt.	0 [0-0]	1 [0-4]	0 [0-1]	2 [0-5]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 3, median [IQR] Mein Atemgefühl frustriert mich.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	1 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 4, median [IQR] Mein Atemgefühl verärgert mich.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 5, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich ängstlich.	0 [0-0]	0 [0-2]	0 [0-0]	1 [0-4]	<b>&lt;0,001</b>
<i>Welche Gruppe beschreibt am genauesten, wie sich Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen anfühlte.</i>	n=1434	n=423	n=321	n=462	<b>&lt;0,001</b>
1: Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand, n (%)	14 (1,0)	20 (4,2)	9 (2,8)	31 (6,7)	
2: Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickt oder Ich habe ein Verlangen nach Luft, n (%)	41 (2,9)	40 (9,5)	8 (2,5)	43 (9,3)	
3: Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an, n (%)	79 (5,5)	86 (20,3)	30 (9,4)	119 (25,8)	
4: Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration, n (%)	14 (0,6)	21 (5,0)	12 (3,7)	41 (8,9)	
5: Ich atme viel, n (%)	111 (7,7)	60 (14,2)	28 (8,7)	72 (15,6)	
6: Keine Gruppe ist zutreffend, n (%)	1165 (81,2)	196 (46,3)	234 (72,9)	156 (33,8)	

**Tabelle 10- MDP Fragebogen nach PCS-S-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq 6$  Monate nach Infektion.

	PCSS-R1 (n=1066)	PCSS-R2 (n=1655)	p-Wert
Alter [Jahre], MW ± SD <sup>a</sup>	43,1 ± 16,1	45,5 ± 14,8	<0,001
Frauen, n (%)	491 (46,1)	1025 (62,0)	<0,001
Männer, n (%)	575 (53,9)	630 (38,1)	
Raucher:innen, n (%) <sup>a</sup>	162 (15,2)	233 (14,1)	0,43
	n=1057	n=1634	
BMI [kg/m2], MW ± SD <sup>a</sup>	23,5 ± 8,6	25,0 ± 9,5	<0,001
Vorerkrankungen	n=1066	n=1655	
Kardiovaskuläre <sup>e</sup> n(%)	199 (18,7)	466 (28,2)	<0,001
Pulmologisch <sup>f</sup> n(%)	121 (11,4)	323 (19,5)	<0,001
Krankheitsschwere während der akuten COVID-19-Erkrankung	n=1066	n=1655	
Symptomlast (Anzahl Symptome) <sup>b</sup>			<0,001
0-2, n (%)	109 (10,2)	59 (3,6)	
3-5, n (%)	180 (16,9)	59 (3,6)	
6-8, n (%)	280 (26,3)	234 (14,1)	
9 oder mehr, n (%)	497 (46,6)	1303 (78,7)	
Symptomschwere (Anzahl Symptome „schwer“ oder „lebensgefährlich“) <sup>c</sup>			<0,001
0, n (%)	402 (37,7)	278 (16,8)	
1-3, n (%)	493 (46,3)	660 (39,9)	
4-6, n (%)	127 (11,9)	421 (25,4)	
7 oder mehr, n (%)	44 (4,1)	296 (17,9)	
Schwere Komplikationen in der Akutphase <sup>d</sup>			<0,001
ja, n (%)	37 (3,5)	112 (6,8)	

**Tabelle 11 - Beschreibung nach PCS-R-Subgruppe**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages ≥ 6 Monate nach Infektion. <sup>b</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Situationen in der akuten Erkrankungsphase vorlag: Stationäre Behandlung im Krankenhaus, Behandlung auf der Intensivstation, künstliche Beatmung, tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere thromboembolische Ereignisse. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>f</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere.

Funktionelle Messwerte <sup>a</sup>			
	n=956	n=1509	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW ± SD	8,8 ± 2,0	8,0 ± 1,9	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_pp [%], MW ± SD	96,6 ± 13,8	94,5 ± 13,6	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_z, MW ± SD	-0,27 ± 0,96	-0,41 ± 0,96	<b>&lt;0,001</b>
VA [L], MW ± SD	6,0 ± 1,3	5,6 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
VA_pp [%], MW ± SD	99,4 ± 11,9	97,5 ± 11,3	<b>&lt;0,001</b>
VA_z, MW ± SD	-0,08 ± 1,03	-0,24 ± 1,00	<b>&lt;0,001</b>
KCO [TLCO/VA], MW ± SD	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	<b>&lt;0,001</b>
KCO_pp, MW ± SD	97,2 ± 14,8	96,8 ± 15,4	0,88
KCO_z, MW ± SD	-0,21 ± 0,99	-0,22 ± 1,00	0,97
	n=1045	n=1619	
FVC [L], MW ± SD	4,6 ± 1,1	4,2 ± 1,0	<b>&lt;0,001</b>
FVC_pp, MW ± SD	98,7 ± 12,2	97,6 ± 12,2	<b>0,044</b>
FVC_z, MW ± SD	-0,11 ± 0,91	-0,19 ± 0,91	<b>0,049</b>
FEV1/FVC, MW ± SD	78,27 ± 8,16	78,39 ± 7,2	0,847
	n=1015	n=1567	
TLC [L], MW ± SD	6,3 ± 1,4	5,9 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
TLC_pp, MW ± SD	96,1 ± 13,4	94,7 ± 12,7	<b>0,013</b>
TLC_z, MW ± SD	-0,35 ± 1,11	-0,46 ± 1,05	<b>0,011</b>

**Tabelle 12 - Lungenfunktionsmesswerte nach PCS-R-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages ≥ 6 Monate nach Infektion.

MDP <sup>a</sup>	n=949	n=1143	
MDP A1, median [IQR] Bewertung der Unannehmlichkeit oder des Unbehagens Ihres Atemgefühls in letzten 2 Wochen.	0 [0-0]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ1, median [IQR] Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand.	0 [0-0]	0 [0-2]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ2, median [IQR] Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickte oder Ich habe ein Verlangen nach Luft.	0 [0-0]	0 [0-2]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ3, median [IQR] Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an.	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ4, median [IQR] Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration.	0 [0-0]	0 [0-1]	<b>&lt;0,001</b>
MDP SQ5, median [IQR] Ich atme viel.	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 1, median [IQR] Mein Atemgefühl deprimiert mich.	0 [0-0]	0 [0-1]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 2, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich besorgt.	0 [0-0]	0 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 3, median [IQR] Mein Atemgefühl frustriert mich.	0 [0-0]	0 [0-2]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 4, median [IQR] Mein Atemgefühl verärgert mich.	0 [0-0]	0 [0-1]	<b>&lt;0,001</b>
MDP A2 - 5, median [IQR] Mein Atemgefühl macht mich ängstlich.	0 [0-0]	0 [0-2]	<b>&lt;0,001</b>
<i>Welche Gruppe beschreibt am genauesten, wie sich Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen anfühlte.</i>	n=1020	n=1575	<b>&lt;0,001</b>
1: Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand, n (%)	11 (1,1)	70 (4,4)	
2: Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickte oder Ich habe ein Verlangen nach Luft, n (%)	17 (1,7)	115 (7,3)	
3: Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an, n (%)	54 (5,3)	257(16,3)	
4: Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration, n (%)	6 (0,6)	82 (5,2)	
5: Ich atme viel, n (%)	64 (6,3)	200 (12,7)	
6: Keine Gruppe ist zutreffend, n (%)	868 (85,1)	851 (54,0)	

**Tabelle 13- MDP-Fragebogen nach PCS-R-Subgruppen**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq 6$  Monate nach Infektion.

### 3.2 Deskriptive Statistik nach Dezilen

Um ein von PCS-Gruppen unabhängiges Bild der Charakteristika von Proband:innen mit niedrigen beziehungsweise hohen Messwerten in der Diffusionsgasmessung zu erhalten, wurde die Stichprobe nach dem untersten und obersten Dezil von Absolutwerten und z-scores der TLCO bzw. KCO stratifiziert. Dabei ist zu beachten, dass Patient:innen im unteren Dezil zu den 10% mit den am stärksten eingeschränkten Messwerten gehören. Das obere Dezil entspricht den 10% der Proband:innen mit den am wenigsten eingeschränkten Messdaten. Da die z-scores für Alter und Geschlecht standardisiert sind, eignen sie sich besser für eine verlässliche Auswertung.

In den TLCO z-Werten (*Tabelle 14, 15*) zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI zwischen den Dezilen. Außerdem waren Patient:innen mit niedrigen Messwerten akut schwerer betroffen (mehr Symptome, schwerwiegende Symptome) und hatten häufiger Komplikationen. Sie äußern zudem signifikant häufiger subjektive Atembeschwerden. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen spielen eine Rolle, pulmologische hingegen nicht. Patient:innen mit einem niedrigen TLCO z-Wert haben einen höheren globalen PCS-Score sowie einen höheren PCS-S-Score. Im resilienzspezifischen PCS-R-Score ist kein Unterschied zu erkennen. Betrachtet man die KCO z-Werte (*Tabelle 16, 17*), zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI. Jedoch scheinen weder die akute Krankheitsschwere, Komplikationen, das subjektive Atemempfinden, kardiovaskuläre/pulmologische Vorerkrankungen noch die PCS/PCS-S/PCS-R-Gruppe eine signifikante Rolle zu spielen. Ebenso wenig unterscheidet sich das subjektive Atemgefühl.

	Oberstes Dezil TLCO z-score (n=300)	Unterstes Dezil TLCO z-score (n=301)	p-Wert
Alter [Jahre], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	41,7 $\pm$ 14,7	48,9 $\pm$ 16,7	<0,001
Frauen, n (%)	195 (65,0)	147 (48,8)	<0,001
Männer, n (%)	105 (35,0)	154 (51,5)	
Raucher:innen, n (%) <sup>a</sup>	23 (7,7)	56 (18,6)	<0,001
PCSS-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	10,3 $\pm$ 12,6	17,5 $\pm$ 15,4	<0,001
PCSS-S-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	1,5 $\pm$ 3,3	2,8 $\pm$ 4,7	0,004
PCSS-R-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	5,1 $\pm$ 6,3	6,5 $\pm$ 6,5	0,1
	n=296	n=297	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	22,9 $\pm$ 12,3	20,6 $\pm$ 11,7	0,0024
	n=272	n=256	
Vorerkrankungen			
Kardiovaskulär <sup>e</sup>			0,0057
ja, n (%)	51 (18,7)	75 (29,3)	
Pulmologisch <sup>f</sup>			0,74
ja, n (%)	55 (20,2)	48 (18,8)	
	n=258	n=237	
Krankheitsschwere während der akuten COVID-19-Erkrankung			
Symptomlast (Anzahl Symptome) <sup>b</sup>			0,59
0-2, n (%)	12 (4,7)	20 (8,4)	
3-5, n (%)	21 (8,1)	11 (4,6)	
6-8, n (%)	64 (24,8)	50 (21,1)	
9 oder mehr, n (%)	161 (61,4)	156 (65,8)	
Symptomschwere (Anzahl Symptome „schwer“ oder „lebensgefährlich“) <sup>c</sup>			0,0034
0, n (%)	72 (28,0)	57 (24,1)	
1-3, n (%)	128 (49,6)	89 (37,5)	
4-6, n (%)	37 (14,3)	59 (24,9)	
7 oder mehr, n (%)	21 (8,1)	32 (13,5)	
Schwere Komplikationen in der Akutphase <sup>d</sup>			0,0064
ja, n (%)	10 (3,9)	24 (10,1)	

**Tabelle 14 - Beschreibung nach oberstem und unterstem Dezil des TLCO z-scores**

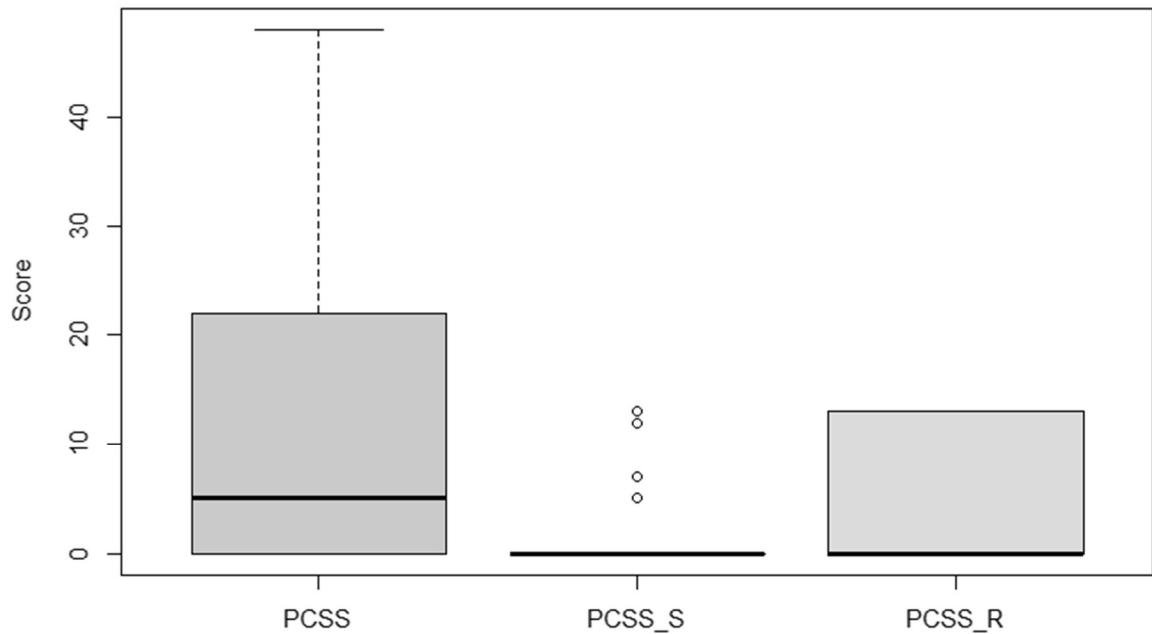
<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq$  6 Monate nach Infektion. <sup>b</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Situationen in der akuten Erkrankungsphase vorlag: Stationäre Behandlung im Krankenhaus, Behandlung auf der Intensivstation, künstliche Beatmung, tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere thromboembolische Ereignisse. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>f</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere.

MDP <sup>a</sup>	n=255	n=230	
MDP A1, median [IQR] Bewertung der Unannehmlichkeit oder des Unbehagens Ihres Atemgefühls in letzten 2 Wochen.	0 [0-2]	1 [0-3]	<b>&lt;0,001</b>
<i>Welche Gruppe beschreibt am genauesten, wie sich Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen anfühlte.</i>	n=262	n=239	<b>&lt;0,001</b>
1: Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand, n (%)	6 (2,29)	10 (4,18)	
2: Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickte oder Ich habe ein Verlangen nach Luft, n (%)	14 (5,34)	11 (4,6)	
3: Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an, n (%)	29 (11,07)	41 (17,15)	
4: Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration, n (%)	6 (2,29)	13 (5,44)	
5: Ich atme viel, n (%)	18 (6,87)	30 (12,55)	
6: Keine Gruppe ist zutreffend, n (%)	189 (72,14)	134 (56,07)	

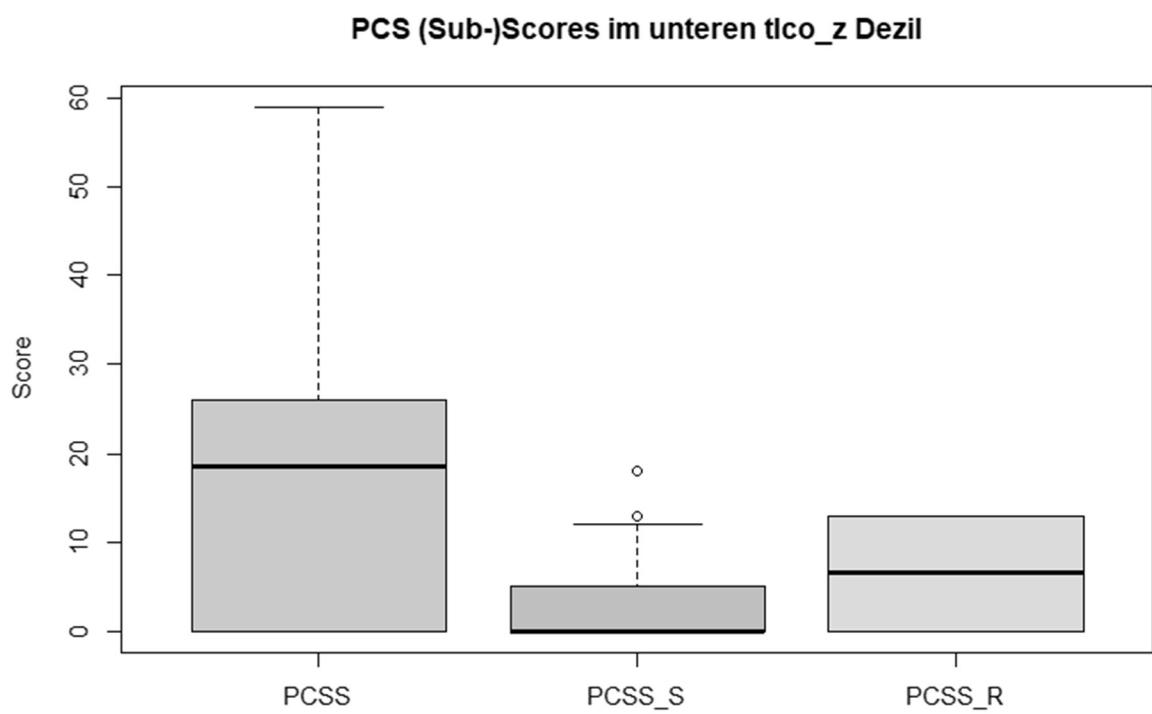
**Tabelle 15- MDP-Fragebogen nach oberstem und unterstem Dezil des TLCO z-scores**

<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq 6$  Monate nach Infektion.

**PCS (Sub-)Scores im oberen TLCO\_z Dezil**



**Abbildung 4 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im oberen TLCO\_z Dezil**



**Abbildung 5 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im unteren TLCO\_z Dezil**

	Oberstes Dezil KCO z-score (n=301)	Unterstes Dezil KCO z-score (n=300)	p-Wert
Alter [Jahre], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	42,0 $\pm$ 13,8	47,7 $\pm$ 16,4	<0,001
Frauen, n (%)	213 (70,8)	142 (47,3)	<0,001
Männer, n (%)	88 (29,2)	158 (52,7)	
Raucher:innen, n (%) <sup>a</sup>	30 (10,0)	53 (17,7)	0,0089
PCSS-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	13,6 $\pm$ 13,5	15,0 $\pm$ 14,7	0,567
PCSS-S-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	2,3 $\pm$ 4,2	2,3 $\pm$ 4,5	0,849
PCSS-R-Score (MW $\pm$ SD) <sup>a</sup>	6,8 $\pm$ 6,5	6,2 $\pm$ 6,5	0,45
	n=238	n=297	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	23,2 $\pm$ 13,8	20,8 $\pm$ 10,3	<0,001
Vorerkrankungen	n=266	n=267	
Kardiovaskuläre <sup>e</sup> n(%)	62 (23,3)	65 (24,3)	0,76
Pulmologisch <sup>f</sup> n(%)	41 (15,4)	42 (15,7)	0,91
Krankheitsschwere während der akuten COVID-19-Erkrankung	n=249	n=249	0,83
Symptomlast (Anzahl Symptome) <sup>b</sup>			
0-2, n (%)	13 (5,2)	15 (6,0)	
3-5, n (%)	22 (8,8)	24 (9,6)	
6-8, n (%)	52 (20,9)	49 (19,7)	
9 oder mehr, n (%)	162 (65,1)	161 (64,7)	
Symptomschwere (Anzahl Symptome „schwer“ oder „lebensgefährlich“) <sup>c</sup>			0,76
0, n (%)	65 (26,1)	60 (24,1)	
1-3, n (%)	105 (42,2)	109 (43,8)	
4-6, n (%)	49 (19,7)	51 (20,5)	
7 oder mehr, n (%)	30 (12,1)	29 (11,6)	
Schwere Komplikationen in der Akutphase <sup>d</sup>			0,11
ja, n (%)	9 (3,6)	18 (7,2)	

**Tabelle 16 - nach oberstem und unterstem Dezil des KCO z-scores**

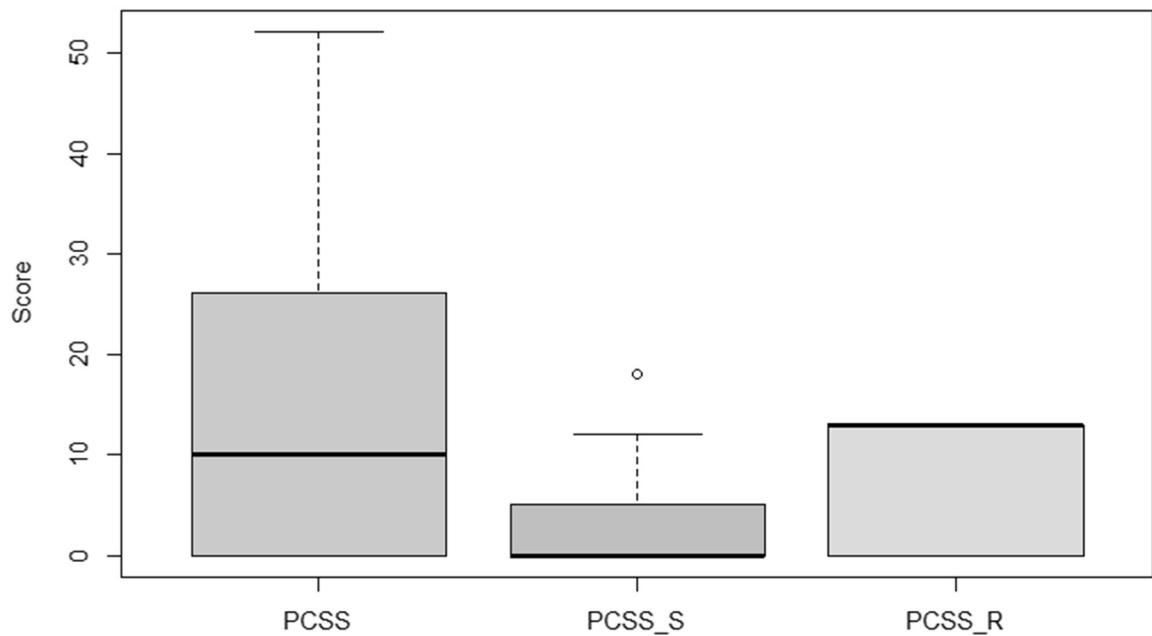
<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq$  6 Monate nach Infektion. <sup>b</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Situationen in der akuten Erkrankungsphase vorlag: Stationäre Behandlung im Krankenhaus, Behandlung auf der Intensivstation, künstliche Beatmung, tiefe Beinvenenthrombose (TBT), Lungenarterienembolie (LAE), Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere thromboembolische Ereignisse. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>f</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere.

MDP <sup>a</sup>	n=249	n=239	
MDP A1, median [IQR] Bewertung der Unannehmlichkeit oder des Unbehagens Ihres Atemgefühls in letzten 2 Wochen.	0 [0-2]	0 [0-2]	0,69
<i>Welche Gruppe beschreibt am genauesten, wie sich Ihre Atmung in den letzten 2 Wochen anfühlte.</i>	n=264	n=236	0,88
1: Meine Atmung erfordert Muskelarbeit oder einen Kraftaufwand, n (%)	10 (3,8)	8 (3,39)	
2: Ich bekomme nicht genügend Luft oder Ich erstickte oder Ich habe ein Verlangen nach Luft, n (%)	11 (4,2)	11 (4,66)	
3: Mein Brustkorb und meine Lungen fühlen sich eng oder eingeengt an, n (%)	36 (13,6)	27 (11,44)	
4: Meine Atmung erfordert mentale Kraftanstrengung oder Konzentration, n (%)	6 (2,3)	11 (4,7)	
5: Ich atme viel, n (%)	21 (8,0)	31 (13,1)	
6: Keine Gruppe ist zutreffend, n (%)	169 (64,0)	160 (67,8)	

**Tabelle 17- Charakteristika nach oberstem und unterstem Dezil der KCO\_z**

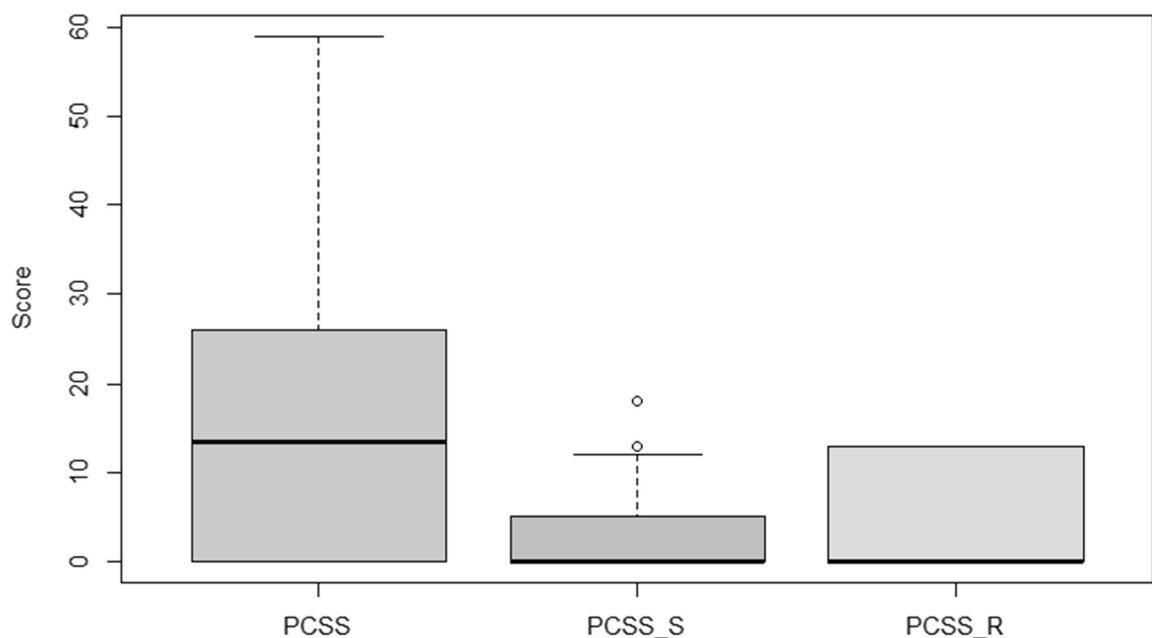
<sup>a</sup> Die Daten beziehen sich auf das Datum des Baseline-Untersuchungstages  $\geq 6$  Monate nach Infektion.

**PCS (Sub-)Scores im oberen kcosi\_z Dezil**



**Abbildung 6 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im oberen KCO\_z Dezil**

**PCS (Sub-)Scores im unteren kcosi\_z Dezil**



**Abbildung 7 - Boxplot über PCS (Sub-)Scores im unteren KCO\_z Dezil**

### 3.3 Korrelationen Dyspnoe und Messwerte

Es wurden Spearman-Korrelationen zwischen einigen Messwerten der Lungenfunktion und den verschiedenen Subscores des MDPs durchgeführt.

Es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen funktionellen Messwerten und subjektivem Dyspnoe-Empfinden. Es gibt keine Einzelbeschreibung des MDP, die besonders mit einer Einschränkung der Lungenfunktion einhergeht.

-0.12	0.00	-0.13	-0.10	MDP A1	0
-0.06	0.01	-0.08	-0.07	MDP SQ1	-0.02
-0.09	-0.02	-0.07	-0.05	MDP SQ2	-0.04
-0.08	-0.00	-0.10	-0.06	MDP SQ3	-0.06
-0.06	0.01	-0.07	-0.04	MDP SQ4	-0.08
-0.08	-0.02	-0.09	-0.08	MDP SQ5	-0.1
-0.05	-0.01	-0.05	-0.03	MDP A2-1	-0.12
-0.11	-0.02	-0.08	-0.06	MDP A2-2	
-0.06	-0.00	-0.07	-0.04	MDP A2-3	
-0.08	-0.01	-0.08	-0.06	MDP A2-4	
-0.08	-0.00	-0.07	-0.05	MDP A2-5	
TLCO <sub>Z</sub>	KCO <sub>Z</sub>	FVC <sub>Z</sub>	TLC <sub>Z</sub>		

**Abbildung 8 - Spearman- Korrelationen**

### 3.4 Funktionelle Messwerte im longitudinalen Verlauf

Die Messwerte der Diffusionsgasmessung wurden nach PCS-Subgruppen stratifiziert jeweils zum Zeitpunkt der Erst- und Zweituntersuchung verglichen. Es wurden nur Proband:innen in die Berechnung eingeschlossen, die zu beiden Zeitpunkten vollständige Untersuchungsergebnisse hatten.

In PCS-1 und -3 (*Tabelle 18*) zeigt sich eine dezente, jedoch signifikante Verschlechterung aller Messwerte im zeitlichen Verlauf. PCS-S-3 und S-4 (*Tabelle 19*) sowie PCS-R-1 und R-2 (*Tabelle 20*) zeigen signifikante Verschlechterungen in TLCO, jedoch nicht in KCO.

PCS-2, PCS-S1 und PCS-S-2 zeigen in weder in TLCO noch in der KCO einen Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Funktionelle Messwerte <sup>a</sup>	PCS-1		p-Wert	PCS-2		p-Wert	PCS-3		p-Wert
	Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>		Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>		Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>	
	n=155	n=155		n=282	n=282		n=280	n=280	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW ± SD	8,8 ± 2,1	8,6 ± 2,0	<b>0,024</b>	8,4 ± 2,1	8,4 ± 2,1	0,18	7,5 ± 1,7	7,4 ± 1,7	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_pp [%], MW ± SD	96,0 ± 14,0	93,9 ± 13,0	<b>0,029</b>	95,6 ± 13,7	95,3 ± 14,2	0,16	94,4 ± 14,4	92,7 ± 13,8	<b>&lt;0,001</b>
TLCO z-score, MW ± SD	-0,33 ± 0,96	-0,47 ± 0,95	<b>0,031</b>	-0,35 ± 0,94	-0,36 ± 0,98	0,17	-0,42 ± 0,99	-0,54 ± 0,96	<b>&lt;0,001</b>
KCO [mmol/(min*kPa*I)], MW ± SD	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	<b>0,026</b>	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,54	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	<b>0,046</b>
KCO_pp [%], MW ± SD	97,2 ± 14,6	95,6 ± 14,5	<b>0,032</b>	96,9 ± 14,8	97,3 ± 14,3	0,53	97,2 ± 14,2	96,2 ± 14,2	<b>0,047</b>
KCO z-score, MW ± SD	-0,24 ± 1,05	-0,36 ± 1,08	<b>0,029</b>	-0,25 ± 1,05	-0,22 ± 1,01	0,49	-0,22 ± 0,99	-0,29 ± 0,99	<b>0,037</b>

**Tabelle 18 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung**

<sup>a</sup> Untersuchungszeitpunkt ≥ 6 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis), <sup>b</sup> Untersuchungszeitpunkt 12-18 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis)

Funktionelle Messwerte <sup>a</sup>	PCS-S1		p-Wert	PCS-S2		p-Wert	PCS-S3		p-Wert	PCS-S4		p-Wert
	Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>		Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>		Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>		Erstunter- suchung <sup>a</sup>	Zweitunter- suchung <sup>b</sup>	
	n=214	n=214		n=148	n=148		n=73	n=73		n=214	n=214	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW ± SD	8,7 ± 2,2	8,6 ± 2,1	0,072	8,0 ± 2,0	7,9 ± 2,0	0,16	9,0 ± 2,0	8,8 ± 2,0	0,016	7,6 ± 1,6	7,6 ± 1,7	0,04
TLCO_pp [%], MW ± SD	96,7 ± 14,9	95,3 ± 13,9	0,065	94,1 ± 14,2	93,5 ± 17,4	0,14	97,4 ± 11,2	95,0 ± 13,5	0,015	94,5 ± 12,6	93,2 ± 12,8	0,028
TLCO_z, MW ± SD	-0,28 ± 1,02	-0,37 ± 0,99	0,066	-0,44 ± 0,98	-0,48 ± 0,98	0,14	-0,21 ± 0,76	-0,39 ± 0,95	0,016	-0,41 ± 0,89	-0,50 ± 0,91	0,032
KCO [TLCO/VA], MW ± SD	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,22	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,75	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	0,082	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,18
KCO_pp, MW ± SD	97,4 ± 14,6	96,6 ± 13,8	0,24	96,9 ± 13,0	97,1 ± 12,8	0,74	98,6 ± 16,2	97,0 ± 17,6	0,083	97,0 ± 14,0	96,1 ± 13,9	0,16
KCO_z, MW ± SD	-0,22 ± 1,04	-0,27 ± 1,01	0,26	-0,24 ± 0,92	-0,22 ± 0,89	0,74	-0,14 ± 1,14	-0,27 ± 1,26	0,082	-0,24 ± 0,99	-0,30 ± 0,98	0,15

**Tabelle 19 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-S-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung**

<sup>a</sup> Untersuchungszeitpunkt ≥ 6 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis), <sup>b</sup> Untersuchungszeitpunkt 12-18 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis)

Funktionelle Messwerte <sup>a</sup>	PCS-R1		p-Wert	PCS-R2		p-Wert
	Erstuntersuchung <sup>a</sup>	Zweituntersuchung <sup>b</sup>		Erstuntersuchung <sup>a</sup>	Zweituntersuchung <sup>b</sup>	
	n=154	n=154		n=487	n=487	
TLCO [mmol/(min*kPa)], MW $\pm$ SD	8,9 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 2,0	<b>0,029</b>	8,0 $\pm$ 1,9	8,0 $\pm$ 2,0	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_pp [%], MW $\pm$ SD	95,9 $\pm$ 14,3	94,0 $\pm$ 13,0	<b>0,039</b>	95,4 $\pm$ 13,5	94,3 $\pm$ 13,7	<b>&lt;0,001</b>
TLCO_z, M W $\pm$ SD	-0,33 $\pm$ 0,99	-0,47 $\pm$ 0,95	<b>0,042</b>	-0,35 $\pm$ 0,93	-0,42 $\pm$ 0,96	<b>&lt;0,001</b>
KCO [TLCO/VA], MW $\pm$ SD	1,5 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	<b>0,061</b>	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	<b>0,29</b>
KCO_pp, MW $\pm$ SD	96,8 $\pm$ 14,1	95,4 $\pm$ 13,9	<b>0,074</b>	97,4 $\pm$ 14,3	97,1 $\pm$ 14,1	<b>0,28</b>
KCO_z, MW $\pm$ SD	-0,27 $\pm$ 1,02	-0,37 $\pm$ 1,05	<b>0,072</b>	-0,21 $\pm$ 1,01	-0,23 $\pm$ 0,99	<b>0,28</b>

**Tabelle 20 - Vergleich Messwerte der Diffusionsgasmessung PCS-R-Gruppen Erstuntersuchung vs. Zweituntersuchung**

<sup>a</sup> Untersuchungszeitpunkt  $\geq$  6 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis), <sup>b</sup> Untersuchungszeitpunkt 12-18 Monate nach SARS-CoV-2-Infektion (PCR-Nachweis)

### 3.5 Regressionsanalysen

#### 3.5.1 Ordinal-logistische Regression für den globalen PCS-Score

Eine ordinal-logistische Regression mit Rückwärtsselektion wurde durchgeführt, um relevante Einflussgrößen bezüglich der Zielgröße „PCS-Score“ zu identifizieren. Dabei wurde zunächst ein vollständiges Modell mit allen ausgewählten Variablen erstellt und dann schrittweise nicht-signifikante Einflussgrößen eliminiert bis ausschließlich signifikante Variablen im Modell verbleiben. Die initial untersuchten Einflussgrößen sind Geschlecht, Alter, Rauchstatus, BMI, akute Erkrankungsschwere, Anzahl der Akutsymptome, Komplikationen in der Akutphase, Impfstatus, Unterschiede im Infektionszeitpunkt, Hospitalisierung in der akuten Erkrankungsphase, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, pulmonale Vorerkrankungen, neurologische Vorerkrankungen, TLCO z-score, KCO z-score und TLC z-score, VA z-score, FVC z-score, Brief Resilience Score (BRS), höchster Schulabschluss, Gewichtsänderung nach Infektion und generelle Ängstlichkeit. Dabei wurden sowohl Variablen, die sich in der deskriptiven Statistik als signifikant erwiesen haben untersucht, als auch bekannte Prädiktoren aus vorherigen Arbeiten (Bahmer et al., 2022; Ballhausen et al., 2023). Anhand der Odds Ratio wird interpretiert, wie stark jede unabhängige Variable (Confounder) die abhängige Variable (PCS-Score) beeinflusst.

*Tabelle 21* zeigt, dass Frauen ein 30% höheres Risiko haben, an einem schweren PCS zu erkranken. Zusätzlich erhöht jedes zusätzliche Lebensjahr das Risiko um 1,2%.

Ebenso signifikante Prädiktoren sind sowohl eine hohe Anzahl an Akutsymptomen als auch die Anzahl der schwerwiegenden Symptome.

Patient:innen mit eingeschränktem TLCO z-score haben häufiger einen hohen PCS-Score. Ebenso sind kardiovaskuläre und neurologische Vorerkrankungen Risikofaktoren für ein schweres PCS. Von den untersuchten funktionellen Messwerten geht lediglich der verminderte TLCO z-score mit einem schwereren PCS-Score einher. Nach Adjustierung für multiples Testen fällt jedoch auch der TLCO-Wert unter die Signifikanzschwelle.

Eine bessere persönliche Resilienz (BRS) vermindert das Risiko für ein schweres PCS, wohingegen eine generelle Ängstlichkeit das Risiko erhöht. Außerdem haben kardiovaskuläre, pulmologische und neurologische Vorerkrankungen einen Einfluss.

#### 3.5.2 Ordinal-logistische Regression für den PCS-S Score

Die ordinal-logistische Regression für den PCS-S Score wurde analog zum oben beschriebenen globalen PCS-Score durchgeführt. Als Zielgröße wurde für das Modell die PCS-S-Gruppe definiert.

*Tabelle 22* kann man entnehmen, dass das Risiko für einen hohen PCS-S Score mit jedem Lebensjahr, bei >9 Akutsymptomen, mit jedem schwerwiegendem Akutsymptom, bei

neurologischen Vorerkrankungen sowie bei generalisierter Angst steigt. Eine hohe persönliche Resilienz im Gegenzug senkt das Risiko.

### 3.5.3 Binär-logistische Regression für den PCS-R Score

Eine binär-logistische Regression mit Rückwärtsselektion wurde durchgeführt, um relevante Einflussgrößen bezüglich der binären Zielgröße „PCS-R-Score“ zu identifizieren. Die Erstellung des Modells erfolgte analog zu den ordinal-logistischen Regressionen der non-binären Zielgrößen PCS-/PCS-S-Score. Tabelle 23 zeigt, dass das Risiko für einen hohen PCS-R Score bei vielen schwerwiegenden Akutsymptomen, bei neurologischen Vorerkrankungen sowie generalisierter Angst steigt. Eine hohe persönliche Resilienz sowie eine fehlende postinfektiöse Gewichtszunahme im Gegenzug senken das Risiko.

### 3.5.4 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Scores

Relevante Prädiktoren für alle 3 Scores sind die Anzahl der schwerwiegenden Akutsymptome, die persönliche Resilienz sowie generalisierte Angst.

Die Scores unterscheiden sich in der Relevanz von Alter, Geschlecht, Gewichtsänderung, Vorerkrankungen sowie der generellen Anzahl von Akutsymptomen. Für keinen der Scores sind funktionelle Lungenmesswerte von Bedeutung.

Variable	Level	Koeffizient	Std. Fehler	OR	Konfidenzintervall	p-Wert	Adjustierter p-Wert
TLCO z-score	Skala	-0,136	0,052	0,873	[0,788-0,968]	0,01	0,16
Geschlecht	männlich	-0,360	0,099	0,698	[0,575-0,846]	<0,001	<b>0,004</b>
Alter	Skala	0,012	0,004	1,012	[1,005-1,019]	0,001	<b>0,017</b>
Kardiovaskuläre Vorerkrankung <sup>a</sup>	ja	0,483	0,121	1,620	[1,277-2,055]	<0,001	<b>0,001</b>
Pulmologische Vorerkrankung <sup>b</sup>	ja	0,267	0,127	1,306	[1,018-1,677]	0,036	0,61
Anzahl schwere/lebensbedrohliche Symptome <sup>1,c</sup>	1-3	0,414	0,145	1,513	[1,139-2,010]	0,004	0,073
	4-6	0,851	0,174	2,342	[1,667-3,291]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
	7 und mehr	1,466	0,198	4,333	[2,937-6,393]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl Akutsymptome <sup>2,d</sup>	3-5	-0,742	0,295	0,476	[0,267-0,850]	0,012	0,20
	6-8	-0,013	0,257	0,987	[0,597-1,632]	0,959	16,30
	9 und mehr	0,787	0,254	2,198	[1,336-3,616]	0,002	<b>0,033</b>
Brief Resilience Scale	Skala	-0,647	0,077	0,524	[0,450-0,609]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Neurologische Vorerkrankung <sup>e</sup>	ja	0,436	0,114	1,547	[1,237-1,933]	<0,001	<b>0,002</b>
Gewichtsveränderung nach Infektion <sup>3</sup>	Abnahme	-0,276	0,166	0,759	[0,548-1,050]	0,096	1,63
	gleichbleibend	-0,541	0,113	0,582	[0,466-0,727]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
	Weiß nicht	-0,753	0,458	0,471	[0,192-1,156]	0,1	1,7
Generelle Ängstlichkeit	ja	0,529	0,097	1,698	[1,403-2,055]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 21 - Ordinal-logistische Regression für PCS-Score**

Hinweis: Es wurden nur Personen eingeschlossen, die in keiner der Variablen fehlende Angaben hatten.

Referenzen: <sup>1</sup> Keine schweren/lebensbedrohlichen Symptome, <sup>2</sup> 0-2 Akutsymptome, <sup>3</sup> Gewichtszunahme.

<sup>a</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>b</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere. <sup>c</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>d</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>e</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Parkinson, Multiple Sklerose, Depression, Andere.

Variable	Level	Koeffizient	Std. Fehler	OR	Konfidenzintervall	p-Wert	Adjustierter p-Wert
TLCO z-score	Skala	-0,144	0,049	0,866	[0,787-0,954]	0,004	0,065
Alter	Skala	0,010	0,003	1,010	[1,004-1,016]	0,002	<b>0,043</b>
BMI	Skala	0,024	0,009	1,024	[1,006-1,042]	0,007	0,131
Pulmologische Vorerkrankung <sup>a</sup>	Ja	0,295	0,121	1,343	[1,060-1,702]	0,015	0,264
Hospitalisierung	ja	-0,401	0,198	0,670	[0,455-0,987]	0,043	0,772
Anzahl schwere/lebensbedrohliche Symptome <sup>1,b</sup>	1-3	0,883	0,148	2,418	[1,810-3,230]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
	4-6	1,157	0,170	3,180	[2,277-4,439]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
	7 und mehr	1,676	0,191	5,345	[3,679-7,767]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl Akutsymptome <sup>2,c</sup>	3-5	0,576	0,386	1,779	[0,834-3,795]	0,136	2,450
	6-8	0,948	0,357	2,580	[1,282-5,192]	0,008	0,142
	9 und mehr	1,311	0,353	3,712	[1,858-7,414]	<0,001	<b>0,004</b>
Brief Resilience Scale	Skala	-0,284	0,073	0,753	[0,652-0,869]	<0,001	<b>0,002</b>
Neurologische Vorerkrankung <sup>d</sup>	Ja	0,382	0,107	1,465	[1,188-1,806]	<0,001	<b>0,006</b>
Gewichtsveränderung nach Infektion <sup>3</sup>	Abnahme	0,153	0,156	1,166	[0,858-1,584]	0,327	5,890
	Gleichbleibend	-0,286	0,109	0,751	[0,607-0,930]	0,009	0,154
	Weiß nicht	0,213	0,398	1,238	[0,567-2,701]	0,592	10,7
Generelle Ängstlichkeit	ja	0,358	0,093	1,430	[1,192-1,716]	<0,001	<b>0,002</b>

**Tabelle 22 - Ordinal-logistische Regression für PCS-S-Score**

Hinweis: Es wurden nur Personen eingeschlossen, die in keiner der Variablen fehlende Angaben hatten.

Referenzen: <sup>1</sup> Keine schweren/lebensbedrohlichen Symptome, <sup>2</sup> 0-2 Akutsymptome, <sup>3</sup> Gewichtszunahme.

<sup>a</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Asthma, COPD, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlafapnoe, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, cystische Fibrose/Mukoviszidose, Andere. <sup>b</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>c</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Parkinson, Multiple Sklerose, Depression, Andere.

Variable	Level	Koeffizient	Std. Fehler	OR	Konfidenzintervall	p-Wert	Adjustierter p-Wert
TLCO z-score	Skala	-0,170	0,060	0,843	[0,750-0,948]	0,004	0,066
Geschlecht	Männlich	-0,376	0,112	0,687	[0,551-0,856]	0,001	<b>0,012</b>
BMI	Skala	0,029	0,011	1,030	[1,007-1,053]	0,010	0,146
Kardiovaskuläre Vorerkrankung <sup>a</sup>	Ja	0,347	0,132	1,415	[1,091-1,834]	0,009	0,132
Anzahl schwere/lebensbedrohliche Symptome <sup>1,b</sup>	1-3	0,301	0,153	1,351	[1,002-1,822]	0,048	0,726
	4-6	0,785	0,194	2,193	[1,499-3,209]	<0,001	<b>0,001</b>
	7 und mehr	1,157	0,239	3,180	[1,992-5,077]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl Akutsymptome <sup>2,c</sup>	3-5	-1,022	0,302	0,360	[0,199-0,650]	0,001	<b>0,011</b>
	6-8	-0,271	0,265	0,763	[0,454-1,282]	0,307	4,601
	9 und mehr	0,520	0,262	1,683	[1,008-2,809]	0,047	0,699
Brief Resilience Scale	Skala	-0,776	0,093	0,460	[0,384-0,552]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
Neurologische Vorerkrankung <sup>d</sup>	Ja	0,485	0,140	1,624	[1,235-2,135]	0,001	<b>0,008</b>
Gewichtsveränderung nach Infektion <sup>3</sup>	Abnahme	-0,437	0,200	0,646	[0,436-0,956]	0,029	0,434
	Gleichbleibend	-0,714	0,143	0,490	[0,370-0,648]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>
	Weiß nicht	-0,859	0,495	0,424	[0,161-1,117]	0,083	1,239
Generelle Ängstlichkeit	Ja	0,591	0,111	1,806	[1,452-2,247]	<0,001	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 23 - Binär-logistische Regression für PCS-R-Score**

Hinweis: Es wurden nur Personen eingeschlossen, die in keiner der Variablen fehlende Angaben hatten.

Referenzen: <sup>1</sup> Keine schweren/lebensbedrohlichen Symptome, <sup>2</sup> 0-2 Akutsymptome, <sup>3</sup> Gewichtszunahme.

<sup>a</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, pAVK, Koronare Herzerkrankung, Carotisstenose, Andere. <sup>b</sup> Jedes vorliegende Symptom wurde als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich bewertet. <sup>c</sup> Die Proband:innen wurden nach folgenden 23 Symptomen zum Zeitpunkt ihrer akuten COVID-19-Infektion gefragt: Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Bewusstseinsstörung/Verwirrtheit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Husten, Heiserkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), pfeifende/keuchende Atmung, Brustschmerzen, Hauptausschlag, Fieber, Kopfschmerzen, Haarausfall, andere Symptome. <sup>d</sup> Wenn mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen vor der Corona-Erkrankung vorlag: Parkinson, Multiple Sklerose, Depression, Andere.

## 4. Diskussion

Im Folgenden sollen die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit zusammengefasst und diskutiert werden.

In unseren Daten zeigt sich, dass viele Patient:innen nach überstandener COVID-19-Infektion eine persistierende Dyspnoe und Atemeinschränkungen beklagen. Jedoch lässt sich kein objektives Korrelat in den erhobenen funktionellen Messwerten finden, um diesen Umstand ausreichend zu erklären. Im Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen des globalen PCS-Scores, des schweregradspezifischen PCS-Subscores und des Resilienzspezifischen PCS-Subscores konnten durchaus signifikante Unterschiede der TLCO aufgezeigt werden, jedoch bewegten sich diese Schwankungen innerhalb des Normbereiches. Bei gleichzeitig nicht-signifikanten unterschiedlichen Werten der KCO zwischen den verschiedenen Gruppen lässt sich eine Diffusionsstörung als Auslöser der empfundenen Dyspnoe nicht nachvollziehen, eher ist von einer leichtgradigen Verteilungsstörung auszugehen. Zudem konnte der TLCO z-Score für keinen der (Sub-)Scores als signifikanter Prädiktor für die Schwere des Post-Covid-Syndroms identifiziert werden. Vielmehr war der Verlauf der akuten COVID-19-Erkrankung, gemessen an Anzahl und Schwere der Symptome, ausschlaggebend für die Entstehung eines PCS. Bemerkenswerterweise schien zusätzlich vor allem die psychische Verfassung der Patient:innen eine große Rolle zu spielen: In allen (Sub-)Scores wirkte sich persönliche Resilienz protektiv aus, generelle Ängstlichkeit erhöhte dagegen das Risiko ein PCS zu entwickeln.

### 4.1 Globaler PCS-Score

Wie bereits von Tsampasian et al. (2023) in einer Metaanalyse beschrieben, konnten wir bestätigen, dass ein hohes Alter, das weibliche Geschlecht, Vorerkrankungen und eine nötige Hospitalisierung in der Akutphase zu den signifikanten Risikofaktoren eines PCS gehören. Zu unserer Überraschung konnten wir in unserer Kohorte jedoch weder im Body-Mass-Index (BMI) noch im Rauchverhalten einen signifikanten Unterschied zwischen den PCS-Gruppen finden. Jedoch prädisponieren ein hoher BMI und Rauchen sowohl für kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Pamminger & Mayr, 2022) als auch für eine schwerere COVID-19-Akuterkrankung (Gallus et al., 2023). Somit scheinen BMI und Rauchen keinen eigenständigen Effekt auf die Schwere des PCS zu haben, begünstigen aber die Entstehung von chronischen Erkrankungen, die dann wiederum das Risiko für eine schwere Akuterkrankung steigern. Überraschenderweise konnten wir, anders als in der zuvor genannten Metaanalyse beschrieben, keinen protektiven Faktor der COVID-Impfung feststellen. In unserer Auswertung wurde jedoch bereits die einmalige Impfung als

Immunisierung gewertet im Vergleich zu der zweifachen Impfung aus der Metaanalyse. Dies wäre eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse.

In den funktionellen Messdaten offenbart sich zunächst ein signifikanter Unterschied der Diffusionskapazität (TLCO z-Score) zwischen den drei PCS-Gruppen, jedoch wird dieser Effekt über den Transferkoeffizienten (KCO z-Score) relativiert. Auch in der Regressionsanalyse (*Tabelle 21*) ist nach Adjustierung der TLCO z-Score nicht mehr signifikant, jedoch können wir dennoch von einem zumindest schwachen Beitrag zur Entstehung eines Post-Covid-Syndroms ausgehen. Eine verminderte Diffusionskapazität bei nicht vermindertem Transferkoeffizienten lässt auf eine Verteilungsstörung schließen. Das bedeutet, dass die Diffusionskapazität zwar vermindert ist, dies jedoch auf eine Verminderung der Gasaustauschfläche bzw. auf Ventilationsinhomogenitäten zurückzuführen ist und nicht auf eine Einschränkung des Gasaustauschfähigkeit der Lunge. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von Torres-Castro et al. (2021) in einer Meta-Analyse beschrieben. Die in dieser systemischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien haben jedoch im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie mit %predicted-Werten und nicht mit z-Scores gearbeitet, was bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Z-Scores sind auf Alter, Geschlecht sowie zusätzlich auf die Standardabweichung genormt, sodass eine Interpretation dieser Werte genauer ist.

Die hier untersuchten Patient:innen haben im „Multidimensional Dyspnoe Profile“ (MDP) Fragen zu ihren subjektiven Atemempfindungen beantwortet. Es zeigen sich signifikante Unterschiede im Unbehagen des Atemgefühls zwischen den Gruppen. Schwer vom Post-Covid-Syndrom betroffene Patient:innen haben unter anderem häufiger das Gefühl eines eingeengten Brustkorbes und das Gefühl nicht genug Luft zu bekommen. In den objektiven Messdaten der Lungenfunktion lässt sich keine Variable identifizieren, die diese Unterschiede erklären kann.

#### 4.2 Schweregradspezifischer PCS-Subscore

Wie bereits zuvor beschrieben, entspricht PCS-S1 einem abwesenden PCS, PCS-S2 einem überwiegend auf Belastungsintoleranz beruhendem PCS, PCS-S3 einem überwiegend auf chemosensorischen Defiziten beruhendem PCS und PCS-S4 entspricht einem schweren PCS, bei dem alle vier Symptomkomplexe (Gelenk-/Muskelschmerzen, chemosensorische Defizite, Belastungsintoleranz, anhaltende Infektionszeichen) vorliegen.

Interessanterweise ist die S3-Gruppe signifikant jünger als S2 oder S4. Ebenso hatte sie keine schwere Akuterkrankung und die funktionellen Messwerte der Lungenfunktion unterscheiden sich nicht von denen der gesunden Referenzgruppe S1. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht überraschend, denn in einer umfangreichen Metaanalyse wurde bereits gezeigt, dass die Prävalenz von chemosensorischen Defiziten im Rahmen einer COVID-19-

Infektion mit dem Alter und der Erkrankungsschwere sinkt (Bartheld et al., 2020). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass ältere Patient:innen ohnehin an einer eingeschränkten Chemosensorik leiden und dies als weniger relevant erachten als Jüngere. Lediglich die beschriebene geringere Prävalenz bei Frauen können wir nicht bestätigen, jedoch beziehen sich die Daten der Metaanalyse auch auf die akute Infektion, sodass sich diese Geschlechterverteilung womöglich nach 6 Monaten nicht mehr zeigt.

Patient:innen aus den beiden Gruppen, die vor allem über Belastungsintoleranz klagen (S2 und S4), geben im MDP signifikant häufiger ein eingeschränktes und anstrengendes Atemgefühl sowie das Gefühl eines eingeengten Brustkorbes an. Es zeigt sich zwar in beiden Gruppen ein signifikant schlechterer TLCO z-Score, jedoch sind die Werte innerhalb des Normbereiches und können diese Symptome nicht ausreichend erklären.

Da der PCSS-S-Score prädiktorenspezifisch für die akute Erkrankungsschwere ist, überrascht es nicht, dass ein starker Zusammenhang zwischen der Anzahl der Akutsymptome und der Anzahl von schweren/lebensbedrohlichen Symptomen besteht. Bei mehr als 9 Akutsymptomen besteht ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein schweres Post-Covid-Syndrom. Ebenso erhöht jedes als schwer/lebensbedrohlich empfundene Symptom das Risiko drastisch, bei 7 und mehr Symptomen besteht sogar ein 5-fach höheres Risiko. Auch jedes zusätzliche Lebensjahr steigert das Risiko um 1 %. Da hohes Alter ein Risikofaktor für eine schwere Akuterkrankung im Sinne einer Hospitalisierung und erhöhter Mortalität ist (Romero Starke et al., 2021), ist diese Erkenntnis nachvollziehbar. Valero-Bover et al. (2023) jedoch haben beschrieben, dass weniger das biologische Alter als die tatsächlichen Vorerkrankungen ausschlaggebend sind. In diesem Zusammenhang konnten wir jedoch lediglich neurologische Vorerkrankungen als signifikante Variable eruieren, kardiovaskuläre Vorerkrankungen schieden bereits in der Rückwärtsselektion aus und pulmologische Vorerkrankungen erwiesen sich nach Adjustierung ebenfalls nicht mehr als signifikant.

#### 4.3 Resilienzspezifischer PCS-Subscore

Der PCS-R wird in nicht-vorhanden/vorhanden aufgeteilt. Hauptkriterien sind hierbei persönliche Resilienz und generelles Angstempfinden. Resilienz wird als Fähigkeit definiert, sich von Stress zu erholen (Smith et al., 2008). In unserem Modell sehen wir, dass eine hohe Resilienz das Risiko für ein Post-Covid-Syndrom halbiert. Generelle Ängstlichkeit hingegen erhöht das PCS-Risiko signifikant um 80%. Zusätzlich fällt auf, dass vor allem ältere Frauen mit (leichtem) Übergewicht ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) betroffen sind. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Körbergewicht, Selbstbewusstsein und entsprechend Resilienz wäre denkbar. Diese wichtige Vermutung wird durch den protektiven Effekt von gleichbleibendem Gewicht im Vergleich zu einer Gewichtszunahme nach Infektion untermauert. Interessanterweise ist im Vergleich zum globalen PCS-Score bzw. dem schweregradspezifischen Subscore der

BMI-Wert im resilienzspezifischen Subscore ein signifikanter Prädiktor für die Entstehung eines Post-Covid-Syndroms.

Lee et al. (2008) fanden bereits heraus, dass Selbstbewusstsein und Optimismus starke Prädiktoren für persönliche Resilienz sind und Yalcin-Siedentopf et al. (2021) beschrieben eine tendenziell stärker ausgeprägte Resilienz bei Männern als bei Frauen. Ebenso scheint es eine Korrelation zwischen BMI und Depressionen zu geben (Badillo et al., 2022), wobei schwer zu beurteilen ist, ob Depressionen Übergewicht bedingen oder ob der umgekehrte Fall vorliegt. Außerdem gilt zu bedenken, dass zum Beispiel die Gruppe der häufig verwendeten trizyklischen Antidepressiva eine signifikante Gewichtszunahme begünstigen (Berken et al., 1984). Schwer vom PCS betroffene Patient:innen äußern im MDP-Fragebogen zudem vor allem Atembeschwerden, im Genauerem das Gefühl eine zu enge Brust zu haben und viel atmen zu müssen. Da sich in den funktionellen Messwerten kein Korrelat zeigt, um diese Beschwerden zu objektivieren, könnte eine psychologische Komponente für das subjektiv eingeschränkte Atemgefühl zumindest mitverantwortlich sein. Es gibt Hinweise, dass Depressionen und Ängstlichkeit die Symptome und den Krankheitsverlauf einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung verschlechtern können (Xu et al., 2008). Diesbezüglich arbeiteten Wang et al. (2022) bereits in einer groß angelegten Studie die Signifikanz von psychologischen Komorbiditäten wie Depression, Ängstlichkeit, Sorge über COVID-19 sowie Stress auf die Entstehung eines Post-Covid-Syndrom heraus. Ebenfalls damit einhergehend fanden Hayden et al. (2021) interessanterweise heraus, dass im Rahmen einer pulmologischen Rehabilitation bei Post-Covid-Patient:innen eine Verbesserung von Fatigue, Ängstlichkeit und Lebensqualität eine subjektive Belastungsdyspnoe signifikant gemildert haben, jedoch Veränderungen von VC, TLC oder FEV1 keinen Einfluss auf die subjektiv empfundene Atemnot oder körperliche Leistungsfähigkeit hatten.

Sowohl kardiovaskuläre als auch pulmologische Vorerkrankungen sowie die akute Erkrankungsschwere sind von Bedeutung in der Entstehung eines PCS. Personen mit vielen Vorerkrankungen sowie nach überstandener schwerwiegender COVID-19-Infektion leiden sicherlich auch psychisch unter der Belastung. Bottemanne et al. (2021) beschreiben, dass Patient:innen, die 1 Monat nach Covid-19-Infektion eine Depression aufweisen ein erhöhtes Risiko für persistierende Symptome wie Schmerzen und Dyspnoe nach 3 Monaten haben. Balázs et al. (2018) fanden heraus, dass generelle Ängstlichkeit bei chronisch kranken Patient:innen bereits im Jugendalter signifikant stärker ausgeprägt ist.

#### 4.4 Dezile TLCO und KCO

Beim Vergleich der Patient:innen der obersten und untersten 10% des TLCO z-Scores zeigen sich einige interessante Aspekte. In der deskriptiven Statistik fällt zunächst auf, dass vor allem ältere, rauchende Männer mit niedrigerem BMI und kardiovaskulären Vorerkrankungen einen niedrigeren TLCO z-Score aufweisen – wobei sich dieser dennoch im Normbereich befindet.

Zigarettenrauch ist der wichtigste Risikofaktor für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Urban & Burghuber, 2018) und COPD wiederum ist ein häufiger Grund für eine Diffusionsstörung und entsprechend eine verminderte TLCO (Ni et al., 2021). Jedoch muss keine ausgeprägte COPD vorliegen, um die Einschränkungen der Diffusionskapazität zu erklären. Harvey et al. (2015) fanden heraus, dass bei unauffälliger Spirometrie und gleichzeitig reduzierter TLCO eine sogenannte Prä-COPD vorliegen kann, die sich in 22% der Fälle in den nächsten Jahren zu einer COPD entwickelt.

Interessanterweise scheinen pulmologische Vorerkrankungen kein signifikanter Risikofaktor für eine niedrige TLCO zu sein. Dies könnte jedoch daran liegen, dass die Patient:innen sich noch in frühen Erkrankungsphasen (z.B. Prä-COPD) befinden und somit noch keine bestätigte Diagnose haben. Eine andere Erklärung für die schlechteren Messwerte könnte das aktive Rauchen an sich sein. Sansores et al. (1992) stellten bereits vor über 30 Jahren fest, dass Zigarettenrauchen zeitnah vor der Diffusionsgasmessung aufgrund des höheren CO-Hämoglobin-Gehaltes des Blutes die Messwerte kurzfristig verschlechtern kann.

Des Weiteren ist in Bezug auf die kardiovaskulären Vorerkrankungen bereits bekannt, dass vor allem die Herzinsuffizienz aufgrund einer Verringerung von Lungengewebe und somit reduzierter Gasaustauschfläche für eine verminderte TLCO verantwortlich sein kann (Agostoni et al., 2006). Interessanterweise haben Patient:innen mit einem niedrigen TLCO z-Score einen signifikant höheren globalen PCS und auch schweregradspezifischen PCS-S-Score. Ebenso fällt auf, dass zwar die Anzahl der Akutsymptome nicht relevant ist, wohl aber deren Schwere. Da die akute Krankheitsschwere für beide genannten Scores ein wichtiger Indikator ist, werden die Ergebnisse dadurch bestätigt. Lediglich der resilienzspezifische PCS-R Score zeigt keinen Unterschied in der TLCO, was ebenfalls mit den Erkenntnissen von Ballhausen et al. (2023) in Einklang zu bringen ist, da dieser Score hauptsächlich auf persönlicher Resilienz und psychischer Komorbidität beruht und somit vorwiegend psychosomatische Beschwerden abzubilden scheint. Patient:innen mit niedrigem TLCO z-Score geben signifikant häufiger unangenehme Atemgefühle im MDP an. Interessanterweise wird jedoch, anders als zunächst bei Gasaustauschstörungen erwartet, nicht das Gefühl von Atemnot am häufigsten angegeben, sondern das Gefühl einer zu engen Brust. Hierzu lässt sich im Tiffeneau-Index jedoch kein funktionelles Korrelat im Sinne einer Obstruktion feststellen. Im resilienzspezifischen PCS-Subscore wird bei schwer Betroffenen ebenfalls

das Gefühl von einer eingeengten Brust am häufigsten genannt, sodass ähnliche Mechanismen bedacht werden müssen, wozu grundsätzlich auch psychische Komponenten wie Angst- und Panikstörungen zählen können.

Im obersten und untersten Dezil des KCO z-Scores sehen wir ebenfalls ältere, rauchende Männer mit niedrigerem BMI. Hier sind jedoch weder kardiovaskuläre noch pulmologische Vorerkrankungen relevant und ebenso wenig lässt sich hier ein Zusammenhang zur Akuterkrankung oder zum Post-Covid-Syndrom feststellen.

#### **4.5 Korrelationsanalysen**

Insbesondere schwer betroffene Patient:innen aus den PCSS-Gruppen 3, S4 und R2 gaben im MDP-Fragebogen Einschränkungen und Veränderungen der Atmung an. Es gibt keine einzige Einzelbeschreibung, die tatsächlich mit einer eingeschränkten Diffusionskapazität, einem verminderten Transferfaktor, einer verringerten forcierten Vitalkapazität oder einer verringerten totalen Lungenkapazität als Auslöser der subjektiven Dyspnoe korreliert.

Sommer & Schmeck (2022) identifizierten verschiedene Mechanismen, die zu Dyspnoe nach COVID-19-Infektion führen. Diese sind multifaktoriell und können unter anderem auf eine Lungenparenchymbeteiligung (insbesondere bei initial schwerem Verlauf), Atemregulationsstörungen, kardiovaskuläre/pulmonalvaskuläre Dysfunktion, muskuläre Dekonditionierung aber auch auf nicht-somatische Ursachen zurückzuführen sein.

Messwerte aus der Lungenfunktion können die empfundene Dyspnoe der hier untersuchten Patient:innen nicht ausreichend erklären. Die möglichen Ursachen müssen deshalb vertieft und vor allen Dingen auch interdisziplinär untersucht werden.

Aus diesem Grund ist es wichtig, eine gründliche körperliche und funktionelle Untersuchung durchzuführen, um mögliche Folgeschäden der Lunge frühzeitig zu erkennen. Anschließend sollte den Patient:innen Atemphysiotherapie angeboten werden. Dies kann dabei helfen, die empfundene Atemnot zu reduzieren, die Belastungstoleranz zu verbessern, depressive Symptomatik sowie Angstgefühl und Fatigue zu reduzieren und generell die Lebensqualität zu erhöhen. (Aljazeeri et al., 2023; Hayden et al., 2021).

#### **4.6 Longitudinaler Verlauf**

Studienteilnehmende mit einem hohen globalen PCS-Score, sowie eine ausgewählte Kontrollgruppe, wurden ein zweites Mal 12-18 Monate nach Erstinfektion untersucht. Überraschenderweise scheint es keine Verbesserung der Diffusionskapazität zu geben, sondern sogar eher eine dezente Tendenz zur Verschlechterung, jedoch unverändert mit Werten innerhalb des Normbereiches. Eine mögliche Erklärung hierfür lässt sich im Studienprotokoll finden. Bei der Erstuntersuchung wurde die Diffusionsgasmessung als Doppelmessung durchgeführt und anschließend der Durchschnitt der beiden Messungen

verwendet. Bei der Zweituntersuchung hingegen wurde die Messung aus organisatorischen Gründen vorübergehend nur noch als Einzelmessung durchgeführt, sodass bei einer schlechten Messung dieser Wert dennoch verwendet werden musste. Da bei einer Einzelmessung unter anderem aufgrund eines Übungseffekts die Gefahr für einen einmalig niedrigen Wert höher ist als für einen einmalig höheren Wert, ist der sehr geringe, klinisch nicht bedeutsame Abfall der TLCO im Folgetermin nachvollziehbar. Ebenso muss man bedenken, dass Proband:innen aufgrund spezifischer Selektionskriterien zur Zweituntersuchung eingeladen wurden, sodass wir im Nachhinein nicht mehr beurteilen können, ob wir andere Ergebnisse bei randomisierten Folgeuntersuchungen erhalten hätten. Die Messung unterliegt außerdem nicht nur einer Mitarbeitsabhängigkeit seitens der Proband:innen, sondern auch der motivierenden Durchführung der Untersucher:innen. Im Verlauf der Studie gab es regelmäßig personelle Veränderungen. Diesen wurde zwar durch gründliche Schulung anhand von SOPs begegnet, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Vertrautheit mit der Messung unterschiedlich ausgeprägt war und mit Fortschreiten der Studie zugenommen hat.

#### 4.7 Limitationen

Es gibt einige Aspekte, die bei der Interpretation der erhobenen Daten zu berücksichtigen sind.

Zunächst wurde zwar durch das Studiendesign die Intention verfolgt, eine unvoreingenommene Gruppe von Proband:innen zu erreichen. Jedoch ist selbstverständlich zu beachten, dass lediglich eine ausgewählte Gruppe von Menschen auf Einladungen des Gesundheitsamtes zu Studien-Teilnahmen reagiert. Es könnte sein, dass sich Proband:innen mit einem höheren Bildungsstand besonders angesprochen fühlten. Es ist schon lange bekannt, dass Bildung stark mit Gesundheit assoziiert ist (Raghupathi & Raghupathi, 2020).

Zudem musste als Proband:in die (finanzielle) Möglichkeit bestehen, das Studienzentrum entweder mit dem eigenen Auto, öffentlichen Verkehrsmitteln oder einem Taxi zu erreichen. Zwar erhielten die Proband:innen eine Fahrtkostenerstattung und eine Aufwandsentschädigung, jedoch war diese im Einladungsschreiben mit keinem exakten Geldbetrag beziffert.

Ebenso ist zu bedenken, dass Proband:innen mit schweren gesundheitlichen Einschränkungen gegebenenfalls nicht in der körperlichen Verfassung waren, um an der Studie teilzunehmen. Möglich ist auch, dass Proband:innen Angst hatten während der Pandemie zum Studienzentrum zu kommen, insbesondere wenn sie unter Vorerkrankungen litten oder bereits eine schwere COVID-19-Infektion durchgemacht hatten.

Zusätzlich ist wichtig zu erwähnen, dass keine Vorbefunde von ambulanten Kolleg:innen strukturiert angefordert und ausgewertet wurden. Alle Angaben beruhen auf der Selbstauskunft der Patient:innen, somit waren wir auf die gewissenhafte Beantwortung der Fragebögen durch die Proband:innen angewiesen. Bei auffälligen funktionellen Messwerten lässt sich nicht nachvollziehen, ob diese im Rahmen der COVID-19-Infektion erstmals auftraten oder bereits vor der Infektion bestanden. Es lässt sich nicht ausschließen, dass einige Patient:innen Vorerkrankungen hatten, von denen sie zum Zeitpunkt der Studie keine Kenntnis hatten, da sie entweder asymptomatisch blieben oder eine ärztliche Abklärung vermieden wurde.

Im Rahmen der Datenbereinigung wurden manuell unrealistische Messdaten ausgeschlossen. Es lässt sich nicht ausschließen, dass gegebenenfalls einzelne Patient:innen mit tatsächlichen sehr starken Einschränkungen durch diese Praxis eliminiert wurden und nicht mit in die Auswertung flossen. Hierbei wurden jedoch umfassende Vorkehrungen getroffen und Cross-Referenzierungen durchgeführt. Da die Daten aus der Lungenfunktion durch das Online-Tool der „Global Lung Initiative“ verarbeitet wurden, mussten einige Anpassungen erfolgen, um den Vorgaben des Programmes zu entsprechen. Aus diesem Grund wurden die wenigen Patient:innen im Alter von über 80 Jahren auf 80 Jahre herabgesetzt und die Ethnizität bei allen auf kaukasisch gesetzt. Da es sich in beiden Fällen um Minderheiten innerhalb der Daten handelt, ist von keiner relevanten Verzerrung auszugehen.

Frija-Masson et al. (2021) fanden heraus, dass bei Benutzung der GLI-Referenzwerte im Vergleich zu den ECSC-93 (European Community for Steel and Coal 1993) -Referenzwerten 5% mehr Patient:innen eine eingeschränkte Diffusionskapazität aufweisen. Jedoch muss ebenso erwähnt werden, dass die Schwere der Einschränkung bei den GLI-Referenzwerten geringer ausfiel. Eine Erklärung hierfür liefern Malinovschi et al. (2020) über die niedrigere LLN (lower level of normal) von GLI-Referenzwerten im Vergleich zu denen der SCAPIS-Studie. Somit werden mehr Patient:innen mit einer Diffusionseinschränkung erfasst, jedoch ist diese Einschränkung zumeist milder. Dies können wir anhand der hier vorliegenden Daten bestätigen, da wir viele Patient:innen mit einer verminderten TLCO erfassten, jedoch wenige mit einer schwerwiegenden Einschränkung.

## 5. Zusammenfassung

Die COVIDOM-Studie wurde an 3 Standorten in Deutschland (Kiel, Berlin, Würzburg) durchgeführt, um die Langzeitfolgen von SARS-CoV-2 Infektionen populationsbasiert zu erfassen. Dazu wurden durch die jeweils zuständigen Gesundheitsämter Proband:innen eingeladen, die mindestens 6 Monate zuvor eine PCR-bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten. Basierend auf der initialen Untersuchung wurden bereits diverse Scoringssysteme entwickelt, um ein Post-Covid-Syndrom (PCS) besser quantifizieren und phänotypisieren zu können. Eine ausgewählte Population an Patient:innen mit besonders hohem Leidensdruck bezüglich ihres PCS sowie eine Kontrollgruppe wurden im weiteren Verlauf erneut vor Ort untersucht, während die restlichen Proband:innen ausschließlich telefonisch oder online nachverfolgt wurden.

Zielsetzung dieser Promotionsarbeit war es herauszufinden, ob Proband:innen nach durchgemachter Infektion eine bleibende Einschränkung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid zeigen und ob sich ein Zusammenhang zum PCS-Schweregrad oder unterschiedlichen PCS-Phänotypen feststellen lässt. Dazu wurde im Rahmen der Vor-Ort-Untersuchung eine umfangreiche Lungenfunktionsdiagnostik inklusive Diffusionsgasmessung durchgeführt. Ebenso wurden Fragebögen ausgefüllt, um diverse Vorerkrankungen, den Verlauf und die Schwere der akuten Erkrankung, das derzeitige Dyspnoeempfinden sowie weitere bleibende oder neu aufgetretene Symptome zu erfassen. Basierend auf den Selbstangaben wurden die Patient:innen anhand des globalen PCS-Scores, des schweregradspezifischen PCS-Subscores und des resilienzspezifischen PCS-Subscores jeweils in verschiedene Kategorien eingeteilt. Als wichtige Prädiktoren für alle (Sub-)Scores stellten sich die Anzahl der schwerwiegenden Akutsymptome, die persönliche Resilienz sowie die generelle Ängstlichkeit heraus. Die Prädiktoren Alter, Geschlecht, Gewichtsänderung, Vorerkrankungen sowie die generelle Anzahl von Akutsymptomen waren für die verschiedenen Scores von unterschiedlicher Bedeutung. Für keinen der Scores waren funktionelle Lungenmesswerte von Relevanz, insbesondere nicht die Werte der Diffusionsgasmessung. Dennoch berichtete ein bedeutsamer Anteil der untersuchten Patient:innen nach überstandener SARS-CoV-2-Infektion von persistierenden Einschränkungen wie Atembeschwerden und körperlicher Belastungsintoleranz. Im Vergleich zwischen schwach und schwer vom Post-Covid-Syndrom Betroffenen, gemessen anhand des globalen PCS-Scores oder der beiden Sub-Scores, konnte jeweils ein signifikanter Unterschied in der Diffusionsgasmessung festgestellt werden, der sich jedoch innerhalb des Normbereichs bewegte und lediglich für den Transferfaktor zu finden war. Der Transferkoeffizient hingegen zeigte keine relevanten Unterschiede, sodass sich die Schlussfolgerung einer dezenten Verteilungsstörung, nicht jedoch einer Diffusionsstörung ziehen lässt. Interessanterweise zeigten sich im zeitlichen Verlauf etwa 12 Monate nach der

initialen Untersuchung weder eine Verbesserung des Kohlenmonoxid-Transferfaktors noch des Transferkoeffizienten.

Das subjektive Gefühl einer eingeengten Lunge sowie das Gefühl, viel Atmen zu müssen, waren häufig genannte Antwortkategorien der untersuchten Proband:innen im strukturiert erfassten Multidimensionalen Dyspnoeprofil. Diese Empfindungen konnten allerdings durch die in der ambulanten Versorgung standardmäßig durchgeführte Bodyplethysmographie, Spirometrie und auch durch die zusätzliche Diffusionsgasmessung kaum objektiviert oder quantifiziert werden. Trotz dieser fehlenden Objektivierbarkeit ist der Leidensdruck der von PCS betroffenen Patient:innen mitunter sehr hoch und kann schwere Einschränkungen der Alltagstauglichkeit und Arbeitsfähigkeit nach sich ziehen.

Entsprechend ist in der Versorgung dieser Patient:innen eine ausführliche Anamnese, eine gründliche körperliche Untersuchung und eine Lungenfunktionsmessung dennoch von größter Relevanz, um bestehende Beschwerden klar zu definieren, wichtige Differenzialdiagnosen auszuschließen und die bestmögliche Therapie anzubieten. Die Diffusionsgasmessung ist somit weiterhin wichtiger Bestandteil der allgemeinen PCS-Diagnostik. Allerdings bedarf es weiterer Forschung hinsichtlich der Frage, ob andere Lungenfunktions-, Zwerchfellfunktions- oder bildgebende Diagnostiken besser geeignet sind, um die empfundene Dyspnoe und Belastungseinschränkung zu objektivieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- Agostoni, P., Bussotti, M., Cattadori, G., Margutti, E., Contini, M., Muratori, M., Marenzi, G. & Fiorentini, C. (2006) "Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure", *European heart journal*, Vol. 27, No. 21, S. 2538–2543.
- Aljazeeri, J., Almusally, R., Wert, Y., Abdelhalim, M., Klinger, C., Ramesh, N. & Rahman, T. (2023) "Pulmonary Rehabilitation for Post-COVID-19", *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, Vol. 43, No. 6, S. 438–443.
- Artmann, F., Hader, C., Rühle, K. H. & Rasche, K. (2009) "Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis", *Atemw.-Lungenkrkh*, Vol. 35, No. 1, S. 10–17.
- Badillo, N., Khatib, M., Kahar, P. & Khanna, D. (2022) "Correlation Between Body Mass Index and Depression/Depression-Like Symptoms Among Different Genders and Races", *Cureus*, Vol. 14, No. 2, e21841.
- Bahmer, T., Borzikowsky, C., Lieb, W., Horn, A., Krist, L., Fricke, J., Scheibenbogen, C., Rabe, K. F., Maetzler, W., Maetzler, C., Laudien, M., Frank, D., Ballhausen, S., Hermes, A., Miljukov, O., Haeusler, K. G., Mokhtari, N. E. E., Witzenrath, M., Vehreschild, J. J., Krefting, D., Pape, D., Montellano, F. A., Kohls, M., Morbach, C., Störk, S., Reese, J.-P., Keil, T., Heuschmann, P., Krawczak, M. & Schreiber, S. (2022) "Severity, predictors and clinical correlates of Post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population-based cohort study", *EClinicalMedicine*, Vol. 51, S. 101549.
- Balázs, J., Miklósi, M., Kereszteny, A., Hoven, C. W., Carli, V., Wasserman, C., Hadlaczky, G., Apter, A., Bobes, J., Brunner, R., Corcoran, P., Cosman, D., Haring, C., Kahn, J.-P., Postuvan, V., Kaess, M., Varnik, A., Sarchiapone, M. & Wasserman, D. (2018) "Comorbidity of Physical and Anxiety Symptoms in Adolescent: Functional Impairment, Self-Rated Health and Subjective Well-Being", *International journal of environmental research and public health*, Vol. 15, No. 8.
- Ballhausen, S., Ruß, A., Borzikowsky, C., Lieb, W., Horn, A., Krist, L., Fricke, J., Rabe, K., Maetzler, W., Maetzler, C., Laudien, M., Frank, D., Hermes, A., Miljukov, O., Häusler, K., Mokthari, N., Witzenrath, M., Vehreschild, J., Krefting, D. & Bahmer, T. (2023) "Zusammenhang der Symptomkomplexe des Post-COVID-Syndrome (PCS) Scores mit seinen Prädiktoren Resilienz und akute Erkrankungsschwere: Subgruppenanalyse der populationsbezogenen COVIDOM-Studie (NAPKON-POP)", *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, Vol. 77.
- Banzett, R. B., O'Donnell, C. R., Guilfoyle, T. E., Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Meek, P. M., Gracely, R. H. & Lansing, R. W. (2015) "Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research", *The European respiratory journal*, Vol. 45, No. 6, S. 1681–1691.

- Bartheld, C. S. von, Hagen, M. M. & Butowt, R. (2020) "Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences", *ACS chemical neuroscience*, Vol. 11, No. 19, S. 2944–2961.
- Berken, G. H., Weinstein, D. O. & Stern, W. C. (1984) "Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants", *Journal of affective disorders*, Vol. 7, No. 2, S. 133–138.
- Bottemanne, H., Gouraud, C., Hulot, J.-S., Blanchard, A., Ranque, B., Lahlou-Laforêt, K., Limosin, F., Günther, S., Lebeaux, D. & Lemogne, C. (2021) "Do Anxiety and Depression Predict Persistent Physical Symptoms After a Severe COVID-19 Episode? A Prospective Study", *Frontiers in psychiatry*, Vol. 12, S. 757685.
- Dellweg, D., Lepper, P. M., Nowak, D., Köhnlein, T., Olgemöller, U. & Pfeifer, M. (2020) "Stellungnahme der DGP zur Auswirkung von Mund-Nasenmasken auf den Eigen- und Fremdschutz bei aerogen übertragbaren Infektionen in der Bevölkerung", *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, Vol. 74, No. 6, S. 331–336.
- Frija-Masson, J., Bancal, C., Plantier, L., Benzaquen, H., Mangin, L., Penaud, D., Arnoult, F., Flamant, M. & d'Ortho, M.-P. (2021) "Alteration of Diffusion Capacity After SARS-CoV-2 Infection: A Pathophysiological Approach", *Frontiers in physiology*, Vol. 12, S. 624062.
- Gallus, S., Scala, M., Possenti, I., Jarach, C. M., Clancy, L., Fernandez, E., Gorini, G., Carreras, G., Malevolti, M. C., Commar, A., Fayokun, R., Gouda, H. N., Prasad, V. M. & Lugo, A. (2023) "The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis", *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, Vol. 32, No. 167.
- Gentilotti, E., Górska, A., Tami, A., Gusanow, R., Mirandola, M., Rodríguez Baño, J., Palacios Baena, Z. R., Rossi, E., Hasenauer, J., Lopes-Rafegas, I., Righi, E., Caroccia, N., Cataudella, S., Pasquini, Z., Osmo, T., Del Piccolo, L., Savoldi, A., Kumar-Singh, S., Mazzaferri, F., Caponcello, M. G., Boer, G. de, Hara, G. L., Nardo, P. de, Malhotra, S., Canziani, L. M., Ghosn, J., Florence, A.-M., Lafhej, N., van der Gun, B. T. F., Giannella, M., Laouénan, C. & Tacconelli, E. (2023) "Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort", *EClinicalMedicine*, Vol. 62, S. 102107.
- Graham, B. L., Brusasco, V., Burgos, F., Cooper, B. G., Jensen, R., Kendrick, A., MacIntyre, N. R., Thompson, B. R. & Wanger, J. (2017) "2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung", *The European respiratory journal*, Vol. 49, No. 1.
- Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropeza, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P. & Thompson, B. R. (2019) "Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and

- European Respiratory Society Technical Statement", *American journal of respiratory and critical care medicine*, Vol. 200, No. 8, e70-e88.
- Harvey, B.-G., Strulovici-Barel, Y., Kaner, R. J., Sanders, A., Vincent, T. L., Mezey, J. G. & Crystal, R. G. (2015) "Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity", *The European respiratory journal*, Vol. 46, No. 6, S. 1589–1597.
- Hayden, M. C., Limbach, M., Schuler, M., Merkl, S., Schwarzl, G., Jakab, K., Nowak, D. & Schultz, K. (2021) "Effectiveness of a Three-Week Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program for Patients after COVID-19: A Prospective Observational Study", *International journal of environmental research and public health*, Vol. 18, No. 17.
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonsel, G. & Badia, X. (2011) "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)", *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, Vol. 20, No. 10, S. 1727–1736.
- Horn, A., Krist, L., Lieb, W., Montellano, F. A., Kohls, M., Haas, K., Gelbrich, G., Bolay-Gehrig, S. J., Morbach, C., Reese, J. P., Störk, S., Fricke, J., Zoller, T., Schmidt, S., Triller, P., Kretzler, L., Rönnefarth, M., Kalle, C. von, Willich, S. N., Kurth, F., Steinbeis, F., Witzenrath, M., Bahmer, T., Hermes, A., Krawczak, M., Reinke, L., Maetzler, C., Franzenburg, J., Enderle, J., Flinspach, A., Vehreschild, J., Schons, M., Illig, T., Anton, G., Ungethüm, K., Finkenberg, B. C., Gehrig, M. T., Savaskan, N., Heuschmann, P. U., Keil, T. & Schreiber, S. (2021) "Long-term health sequelae and quality of life at least 6 months after infection with SARS-CoV-2: design and rationale of the COVIDOM-study as part of the NAPKON population-based cohort platform (POP)", *Infection*, Vol. 49, No. 6, S. 1277–1287.
- Karch, A., Vogelmeier, C., Welte, T., Bals, R., Kauczor, H.-U., Biederer, J., Heinrich, J., Schulz, H., Gläser, S., Holle, R., Watz, H., Korn, S., Adaskina, N., Biertz, F., Vogel, C., Vestbo, J., Wouters, E. F. M., Rabe, K. F., Söhler, S., Koch, A. & Jörres, R. A. (2016) "The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline", *Respiratory medicine*, Vol. 114, S. 27–37.
- Kerksieck, P., Ballouz, T., Haile, S. R., Schumacher, C., Lacy, J., Domenghino, A., Fehr, J. S., Bauer, G. F., Dressel, H., Puhan, M. A. & Menges, D. (2023) "Post COVID-19 condition, work ability and occupational changes in a population-based cohort", *The Lancet regional health. Europe*, Vol. 31, S. 100671.
- Koczulla, A. R., Ankermann, T., Behrends, U., Berlit, P., Brinkmann, F., Frank, U., Glöckl, R., Gogoll, C., Häuser, W., Hohberger, B., Huber, G., Hummel, T., Köllner, V., Krause, S., Kronsbein, J., Maibaum, T., Otto-Thöne, A., Pecks, U., Peters, E. M., Peters S, Pfeifer, M., Platz, T., Pletz, M., Powitz, F., Rabe, K. F., Scheibenbogen C, Schneider, D.,

- Stallmach, A., Stegbauer, M., Töpfner N, Versen-Höynck, F. von, Wagner, H. O., Waller, C., Widmann, C. N., Wienbergen, H., Winterholler, C., Wirtz, H. & Zwick, R. (2023) *S1-Leitlinie Long/ Post-COVID* [Online]. Verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027> (Abgerufen am 14 April 2024).
- Lee, H.-S., Brown, S. L., Mitchell, M. M. & Schiraldi, G. R. (2008) "Correlates of resilience in the face of adversity for Korean women immigrating to the US", *Journal of immigrant and minority health*, Vol. 10, No. 5, S. 415–422.
- Malinovschi, A., Zhou, X., Bake, B., Bergström, G., Blomberg, A., Brisman, J., Caidahl, K., Engström, G., Eriksson, M. J., Frølich, A., Janson, C., Jansson, K., Vikgren, J., Lindberg, A., Linder, R., Mannila, M., Persson, H. L., Sköld, C. M., Torén, K., Östgren, C. J., Wollmer, P. & Engvall, J. E. (2020) "Assessment of Global Lung Function Initiative (GLI) reference equations for diffusing capacity in relation to respiratory burden in the Swedish CArdioPulmonary biolImage Study (SCAPIS)", *The European respiratory journal*, Vol. 56, No. 2.
- Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., Lei, C., Chen, R., Zhong, N. & Li, S. (2020) "Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge", *The European respiratory journal*, Vol. 55, No. 6.
- Müller, O., Neuhann, F. & Razum, O. (2020) "Epidemiologie und Kontrollmaßnahmen bei COVID-19", *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), Vol. 145, No. 10, S. 670–674.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., Choueiri, T. K., Uriel, N., Ausiello, J. C., Accili, D., Freedberg, D. E., Baldwin, M., Schwartz, A., Brodie, D., Garcia, C. K., Elkind, M. S. V., Connors, J. M., Bilezikian, J. P., Landry, D. W. & Wan, E. Y. (2021) "Post-acute COVID-19 syndrome", *Nature medicine*, Vol. 27, No. 4, S. 601–615.
- Neder, J. A., Marillier, M., Bernard, A.-C. & O'Donnell, D. E. (2019) "Transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and the accessible alveolar volume: clinically useful if used wisely", *Breathe (Sheffield, England)*, Vol. 15, No. 1, S. 69–76.
- Ni, Y., Yu, Y., Dai, R. & Shi, G. (2021) "Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis", *Chronic respiratory disease*, Vol. 18, 14799731211056340.
- Nusair, S. (2020) "Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge", *The European respiratory journal*, Vol. 56, No. 1.
- Oran, D. P. & Topol, E. J. (2020) "Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review", *Annals of internal medicine*, Vol. 173, No. 5, S. 362–367.

- Pamminger, M. & Mayr, A. (2022) "Kardiovaskuläre Folgen des Rauchens : Radiologische Tour d'Horizon", *Radiologie (Heidelberg, Germany)*, Vol. 62, No. 9, S. 763–771.
- Raghupathi, V. & Raghupathi, W. (2020) "The influence of education on health: an empirical assessment of OECD countries for the period 1995-2015", *Archives of public health = Archives belges de sante publique*, Vol. 78, S. 20.
- Robert-Koch-Institut (2024) *Coronavirus SARS-CoV-2 - Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu akuten Atemwegserkrankungen und COVID-19* [Online]. Verfügbar unter <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-19/FAQ-gesamt.html> (Abgerufen am 14 April 2024).
- Romero Starke, K., Reissig, D., Petereit-Haack, G., Schmauder, S., Nienhaus, A. & Seidler, A. (2021) "The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis", *BMJ global health*, Vol. 6, No. 12.
- Sansores, R. H., Pare, P. D. & Abboud, R. T. (1992) "Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung", *The American review of respiratory disease*, Vol. 146, No. 4, S. 951–958.
- Smith, B. W., Dalen, J., Wiggins, K., Tooley, E., Christopher, P. & Bernard, J. (2008) "The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back", *International journal of behavioral medicine*, Vol. 15, No. 3, S. 194–200.
- Sommer, N. & Schmeck, B. (2022) "Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID", *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*, Vol. 63, No. 8, S. 819–829.
- Stanojevic, S., Graham, B. L., Cooper, B. G., Thompson, B. R., Carter, K. W., Francis, R. W. & Hall, G. L. (2017) "Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians", *The European respiratory journal*, Vol. 50, No. 3.
- Steinbeis, F., Thibeault, C., Doellinger, F., Ring, R. M., Mittermaier, M., Ruwwe-Glösenkamp, C., Alius, F., Knape, P., Meyer, H.-J., Lippert, L. J., Helbig, E. T., Grund, D., Temmesfeld-Wollbrück, B., Suttorp, N., Sander, L. E., Kurth, F., Penzkofer, T., Witzenrath, M. & Zoller, T. (2022) "Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months", *Respiratory medicine*, Vol. 191, S. 106709.
- Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B., McComsey, G. A., McCormick, L., Nadkarni, G. N., Parthasarathy, S., Singh, U., Walker, T. A., Selvaggi, C. A., Shinnick, D. J., Schulte, C. C. M., Atchley-Challenner, R., Alba, G. A., Alicic, R., Altman, N., Anglin, K., Argueta, U., Ashktorab, H., Baslet, G., Bassett, I. V., Bateman, L., Bedi, B., Bhattacharyya, S., Bind, M.-A., Blomkalns, A. L., Bonilla, H., Bush, P. A., Castro, M., Chan, J., Charney, A. W., Chen, P., Chibnik, L. B., Chu, H. Y., Clifton, R. G.,

- Costantine, M. M., Cribbs, S. K., Davila Nieves, S. I., Deeks, S. G., Duven, A., Emery, I. F., Erdmann, N., Erlandson, K. M., Ernst, K. C., Farah-Abraham, R., Farner, C. E., Feuerriegel, E. M., Fleurimont, J., Fonseca, V., Franko, N., Gainer, V., Gander, J. C., Gardner, E. M., Geng, L. N., Gibson, K. S., Go, M., Goldman, J. D., Grebe, H., Greenway, F. L., Habli, M., Hafner, J., Han, J. E., Hanson, K. A., Heath, J., Hernandez, C., Hess, R., Hodder, S. L., Hoffman, M. K., Hoover, S. E., Huang, B., Hughes, B. L., Jagannathan, P., John, J., Jordan, M. R., Katz, S. D., Kaufman, E. S., Kelly, J. D., Kelly, S. W., Kemp, M. M., Kirwan, J. P., Klein, J. D., Knox, K. S., Krishnan, J. A., Kumar, A., Laiyemo, A. O., Lambert, A. A., Lanca, M., Lee-Iannotti, J. K., Logarbo, B. P., Longo, M. T., Luciano, C. A., Lutrick, K., Maley, J. H., Marathe, J. G., Marconi, V., Marshall, G. D., Martin, C. F., Matusov, Y., Mehari, A., Mendez-Figueroa, H., Mermelstein, R., Metz, T. D., Morse, R., Mosier, J., Mouchati, C., Mullington, J., Murphy, S. N., Neuman, R. B., Nikolich, J. Z., Ofotokun, I., Ojemakinde, E., Palatnik, A., Palomares, K., Parimon, T., Parry, S., Patterson, J. E., Patterson, T. F., Patzer, R. E., Peluso, M. J., Pemu, P., Pettker, C. M., Plunkett, B. A., Pogreba-Brown, K., Poppas, A., Quigley, J. G., Reddy, U., Reece, R., Reeder, H., Reeves, W. B., Reiman, E. M., Rischard, F., Rosand, J., Rouse, D. J., Ruff, A., Saade, G., Sandoval, G. J., Schlater, S. M., Shepherd, F., Sherif, Z. A., Simhan, H., Singer, N. G., Skupski, D. W., Sowles, A., Sparks, J. A., Sukhera, F. I., Taylor, B. S., Teunis, L., Thomas, R. J., Thorp, J. M., Thuluvath, P., Ticotsky, A., Tita, A. T., Tuttle, K. R., Urdaneta, A. E., Valdivieso, D., VanWagoner, T. M., Vasey, A., Verduzco-Gutierrez, M., Wallace, Z. S., Ward, H. D., Warren, D. E., Weiner, S. J., Welch, S., Whiteheart, S. W., Wiley, Z., Wisnivesky, J. P., Yee, L. M., Zisis, S., Horwitz, L. I. & Foulkes, A. S. (2023) "Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection", *JAMA*, Vol. 329, No. 22, S. 1934–1946.
- Torres-Castro, R., Vasconcello-Castillo, L., Alsina-Restoy, X., Solis-Navarro, L., Burgos, F., Puppo, H. & Vilaró, J. (2021) "Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis", *Pulmonology*, Vol. 27, No. 4, S. 328–337.
- Trinkmann, F., Müller, M., Reif, A., Kahn, N., Kreuter, M., Trudzinski, F., Eichinger, M., Heussel, C.-P. & Herth, F. J. F. (2021) "Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection", *The European respiratory journal*, Vol. 57, No. 2.
- Tsampasian, V., Elghazaly, H., Chattopadhyay, R., Debski, M., Naing, T. K. P., Garg, P., Clark, A., Ntatsaki, E. & Vassiliou, V. S. (2023) "Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis", *JAMA internal medicine*, Vol. 183, No. 6, S. 566–580.
- Untersmayr, E., Förster-Waldl, E., Bonelli, M., Boztug, K., Brunner, P. M., Eiwegger, T., Eller, K., Göschl, L., Grabmeier-Pfistershamer, K., Hötzenecker, W., Jordakieva, G.,

- Moschen, A. R., Pfaller, B., Pickl, W., Reinisch, W., Wiedermann, U., Klimek, L., Bergmann, K.-C., Brehler, R., Pfützner, W., Novak, N., Merk, H., Rabe, U., Schlenter, W., Ring, J., Wehrmann, W., Mülleneisen, N., Wrede, H., Fuchs, T. & Jensen-Jarolim, E. (2021) "Immunologically relevant aspects of the new COVID-19 vaccines-an ÖGAI (Austrian Society for Allergology and Immunology) and AeDA (German Society for Applied Allergology) position paper", *Allergo journal international*, Vol. 30, No. 5, S. 155–168.
- Urban, M. & Burghuber, O. C. (2018) "Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)", *Wiener klinische Wochenschrift Education*, Vol. 13, No. 1, S. 29–47.
- Valero-Bover, D., Monterde, D., Carot-Sans, G., Cainzos-Achirica, M., Comin-Colet, J., Vela, E., Clèries, M., Folguera, J., Abilleira, S., Arrufat, M., Lejardi, Y., Solans, Ò., Dedeu, T., Coca, M., Pérez-Sust, P., Pontes, C. & Piera-Jiménez, J. (2023) "Is Age the Most Important Risk Factor in COVID-19 Patients? The Relevance of Comorbidity Burden: A Retrospective Analysis of 10,551 Hospitalizations", *Clinical epidemiology*, Vol. 15, S. 811–825.
- Wang, S., Quan, L., Chavarro, J. E., Slopen, N., Kubzansky, L. D., Koenen, K. C., Kang, J. H., Weisskopf, M. G., Branch-Elliman, W. & Roberts, A. L. (2022) "Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions", *JAMA psychiatry*, Vol. 79, No. 11, S. 1081–1091.
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D., Macintyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pellegrino, R. & Viegi, G. (2005) "Standardisation of the measurement of lung volumes", *The European respiratory journal*, Vol. 26, No. 3, S. 511–522.
- World Health Organization (2024a) *COVID-19 vaccination, World data* [Online]. Verfügbar unter <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=c> (Abgerufen am 14 April 2024).
- World Health Organization (2024b) *Number of COVID-19 cases reported to WHO (cumulative total)* [Online]. Verfügbar unter <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (Abgerufen am 14 April 2024).
- World Health Organization (2024c) *Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total)* [Online]. Verfügbar unter <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c> (Abgerufen am 14 April 2024).
- Wu, Z. & McGoogan, J. M. (2020) "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention", *JAMA*, Vol. 323, No. 13, S. 1239–1242.

- Xu, W., Collet, J.-P., Shapiro, S., Lin, Y., Yang, T., Platt, R. W., Wang, C. & Bourbeau, J. (2008) "Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations", *American journal of respiratory and critical care medicine*, Vol. 178, No. 9, S. 913–920.
- Yalcin-Siedentopf, N., Pichler, T., Welte, A.-S., Hoertnagl, C. M., Klasen, C. C., Kemmler, G., Siedentopf, C. M. & Hofer, A. (2021) "Sex matters: stress perception and the relevance of resilience and perceived social support in emerging adults", *Archives of Women's Mental Health*, Vol. 24, No. 3, S. 403–411.
- Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, Silk BJ, Gundlapalli AV, Harris AM, Boehmer TK & Kadri SS. (2022) "Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged  $\geq 18$  Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, Vol. 1, No. 71, S. 19–25.
- Zavorsky, G. S., Hsia, C. C., Hughes, J. M. B., Borland, C. D., Guénard, H., van der Lee, I., Steenbruggen, I., Naeije, R., Cao, J. & Dinh-Xuan, A. T. (2017) "Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung", *European Respiratory Journal*, Vol. 49, No. 2, S. 1600962.

## 7. Veröffentlichung

01.05 - Clinical respiratory physiology, exercise and functional imaging

**44021**

### **Longitudinal changes of diffusing capacity (DLCO) and dyspnoea after mild COVID-19**

Covid-19, Gas exchange, Diagnosis

**T. Nichici<sup>1</sup>, H. Beuter<sup>1</sup>, K. Stanko<sup>1</sup>, A. K. Ruß<sup>2</sup>, L. Reinke<sup>1</sup>, C. Nürnberger<sup>3</sup>, S. Störk<sup>4</sup>, T. Zoller<sup>5</sup>, F. Steinbeis<sup>5</sup>, E. Heim<sup>6</sup>, S. M. Hopff<sup>7</sup>, J. J. Vehreschild<sup>8</sup>, P. U. Heuschmann<sup>9</sup>, W. Lieb<sup>10</sup>, K. Franzpötter<sup>10</sup>, S. Poick<sup>11</sup>, M. Krawczak<sup>2</sup>, M. Abdo<sup>12</sup>, K. F. Rabe<sup>13</sup>, J. Heyckendorf<sup>14</sup>, S. Schreiber<sup>1</sup>, H. Watz<sup>12</sup>, T. Bahmer<sup>14</sup>**

<sup>1</sup>Internal Medicine Department I, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany - Kiel (Germany), <sup>2</sup>Institute of Medical Informatics and Statistics, Kiel University, University Medical Center Schleswig-Holstein, Brunswiker Straße 10, 24105 Kiel, Germany - Kiel (Germany), <sup>3</sup>University of Würzburg, Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Germany; Institute for Medical Data Sciences, University of Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Germany - Würzburg (Germany), <sup>4</sup>Comprehensive Heart Failure Center, University Hospital Würzburg, Am Schwarzenberg 15, 97080 Würzburg, Germany; Department of Internal Medicine I, University Hospital Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, Germany - Würzburg (Germany), <sup>5</sup>Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany - Berlin (Germany), <sup>6</sup>Independent Trusted Third Party of the University Medicine Greifswald, Ellernholzstr. 1-2, 17475 Greifswald, Germany - Greifswald (Germany), <sup>7</sup>University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany - Cologne (Germany), <sup>8</sup>University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I for Internal Medicine, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany; Medical Department 2, Hematology/ Oncology and Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany; German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany - Cologne; Frankfurt (Germany), <sup>9</sup>University of Würzburg, Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Germany; Institute for Medical Data Sciences, University of Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Germany; Clinical Trial Center Würzburg (CTC/ZKS), University Hospital Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg - Würzburg (Germany), <sup>10</sup>Institute of Epidemiology, Kiel University, University Medical Center Schleswig-Holstein, Niemannsweg 11, 24105 Kiel, Germany - Kiel (Germany), <sup>11</sup>Internal Medicine Department I, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany; Institute of Epidemiology, Kiel University, University Medical Center Schleswig-Holstein, Niemannsweg 11,

21/07/2024

1/2

24105 Kiel, Germany - Kiel (Germany), <sup>12</sup>Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research (DZL), Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf, Germany - Großhansdorf (Germany), <sup>13</sup>LungenClinic Grosshansdorf, Pneumology, Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf, Germany; Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research (DZL), Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf, Germany - Großhansdorf (Germany), <sup>14</sup>Internal Medicine Department I, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany; Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research (DZL), Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf, Germany - Kiel; Großhansdorf (Germany)

**Background:** Post-Covid-Syndrome (PCS) can be quantified by the PCS severity score (PCSS, Bahmer T et al, eClinicalMedicine, 2022). It is based on 12 self-reported symptom complexes, including subjective dyspnoea, which may result from impaired diffusing capacity of the lung (DLCO).

**Objective:** We aimed to quantify longitudinal DLCO changes in patients after mild COVID-19 based on PCS severity (PCSS<sub>hi</sub> vs. PCSS<sub>lo</sub>).

**Methods:** COVIDOM is a prospective cohort study of SARS-CoV-2 infected individuals, recruited ~~≥8~~ months after PCR confirmation with <10% hospitalization rate in total. Follow-Ups (FUs) were scheduled 12-18 months after PCR testing. Dyspnoea was assessed using a standardized questionnaire (MDP-A1), DLCO was measured according to ERS criteria.

**Results:** 2,993 participants had complete lung function data at baseline (BL) with a mean DLCO of 95.15 %pred (z-score -0.37); 8.5% of these showed relevant impairments (DLCO<LLN, GLI 2012). In PCSS<sub>hi</sub> vs. PCSS<sub>lo</sub> mean DLCO z-scores were  $-0.42 \pm 0.99$  vs.  $-0.34 \pm 0.95$  at BL and  $-0.54 \pm 0.95$  vs.  $-0.38 \pm 1.00$  at FU (all  $p > 0.05$ ). Median MDP-A1 differed significantly between both groups at BL (3 [IQR 1-5] vs. 0 [2-0]) and FU (2 [0-4] vs. 0 [1-0]) (all  $p < 0.001$ ). DLCO z-scores slightly worsened over time in both groups ( $p < 0.05$ ), while MDP-A1 scores improved in PCSS<sub>hi</sub> patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with mild acute COVID-19, marginal DLCO impairments did not differ between PCSS<sub>hi</sub> and PCSS<sub>lo</sub> at BL and FU. In contrast, PCSS<sub>hi</sub> patients had suffered more often from dyspnoea at BL, which markedly improved at FU, indicating that DLCO is not the appropriate measure to quantify breathlessness in PCS patients as reasons other than gas exchange impairment appear more relevant.

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Promotionsarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Thomas Bahmer für die herausragende Betreuung, die hilfreichen Anmerkungen und die konstruktive Kritik bedanken.

Ebenso gebührt mein Dank Prof. Stefan Schreiber für die finanzielle Unterstützung in Form eines Forschungsstipendiums.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmenden der COVIDOM-Studie, die es uns ermöglicht haben, viele neue Erkenntnisse über diese Erkrankung und deren Folgen für die Allgemeinheit zu erlangen.

Außerdem möchte ich Anne-Kathrin Ruß und Adrian Nichici meinen Dank für eine stets geduldige und kompetente Beratung in der statistischen Auswertung der Forschungsergebnisse aussprechen.

Des Weiteren danke ich Jonas Trautmann und Tom Becker für das ausführliche Korrekturlesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Diana & Zvezdan Nichici bedanken, die mir mit viel emotionaler und finanzieller Unterstützung dieses Studium und somit diese Promotion ermöglicht haben.