

**Diplomarbeit**

# **Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Long COVID**

eingereicht von

**Nikolaus Ulrich Schwarz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Pulmologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. Horst Olschewski**

**Univ. FA Dr.-medic Vasile Foris, MSc PhD.**

Graz, am 12.12.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12.12.2023*

*Nikolaus Ulrich Schwarz eh.*

## Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich herzlichst bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. Horst Olschewski bedanken. Er stellte mir die Studiendaten zu Verfügung, betreute mich im Rahmen der Diplomarbeit stets höchst professionell und unterstütze mich jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen.

Weiters bedanke ich mich bei Mag.a phil. Dr.in phil. Daniela Kleinschek, die mich als Studienkoordinatorin bei der Erfassung und Digitalisierung der Studiendaten unterstützte.

Dem größten Dank bin ich meinen Eltern verpflichtet. Ohne deren Unterstützung wäre eine sorgenfreie Studienzeit, wie ich sie genießen durfte, nicht möglich gewesen. Sie haben mich zeit meines Lebens in allen Perspektiven unterstützt und auch in persönlich schwierigen Zeiten niemals den Glauben an mich verloren. Dafür bewundere ich sie sehr und strebe danach, eines Tages ein ähnlich fürsorglicher Elternteil für meine zukünftigen Kinder zu sein.

Weiters bedanke ich mich auch bei meinen übrigen Familienmitgliedern, die mich im Rahmen meines Studiums in den unterschiedlichsten Weisen unterstützt haben. An dieser Stelle möchte ich besonders meine im Vorjahr verstorbene Großmutter erwähnen, welche sich bis zuletzt über jedes positive Prüfungsergebnis erfreut hat.

Zum Abschluss gilt mein Dank meiner Partnerin und all meinen Freunden, die ich im Zuge meiner Ausbildungszeit kennenlernen durfte. Sie sind dafür verantwortlich, dass ich auf eine erfolgreiche und wunderschöne Studienzeit in Graz zurückblicken darf.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** COVID-19 ist eine Ende 2019 erstmals aufgetretene, durch SARS-CoV-2 ausgelöste Viruserkrankung, die potenziell viele Organsysteme betreffen kann, jedoch die höchste Mortalität durch eine schwere Pneumonie erzielte. In einigen Fällen kam es zu einer Persistenz der dadurch ausgelösten Symptome (Long COVID). An der Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten in Kooperation mit dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung wurde eine Studie durchgeführt, bei der Patientinnen und Patienten mit Long COVID eingeladen und untersucht wurden. Wir haben uns mit der Frage beschäftigt, welche geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Probandinnen und Probanden festzustellen sind.

**Methoden:** Eingeladen wurden Personen mit einem Mindestalter von 18 Jahren, welche auch 2 - 10 Monate nach einer durchgemachten schweren COVID-19-Pneumonie noch immer Symptome hatten. Des Weiteren mussten die Personen aufgrund der COVID-Pneumonie in stationärer Behandlung gewesen sein und für mindestens 24 Stunden eine Sauerstofftherapie benötigt haben. Ausgeschlossen wurden Personen, die an schweren Vorerkrankungen von Herz oder Lunge litten. Alle Personen wurden hinsichtlich ihrer körperlichen Merkmale, Lungenfunktion, DLCO, arteriellen Blutgase, Vitalparametern und ihres Blutbilds untersucht und bezüglich ihres subjektiven Gesundheitszustands befragt. Zusätzlich wurden sie einem 6-Minuten-Gehtest unterzogen. Diese Daten wurden statistisch hinsichtlich Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Frauen und Männern analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 52 Personen eingeschlossen, davon 14 Frauen und 38 Männer. Zwei Männer wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie keine Sauerstofftherapie erhalten hatten bzw. nicht stationär behandelt worden waren. Wir stellten signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Art der persistierenden Beschwerden, des 6-Minuten-Gehtests, der inspiratorischen Vitalkapazität, des Residualvolumens, des Atemwegswiderstands, der alveolar-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz sowie der Erythrozytenverteilungsbreite fest. Frauen berichteten vermehrt von Müdigkeit, Schlafstörungen, Herzrasen und Atemnot sowohl in Ruhe als auch bei Belastung, während Männer häufiger Husten angaben. Bei den Frauen war die Herzfrequenz am Ende des Gehtests um rund 11 Schläge pro Minute höher als bei

den Männern ( $p = 0,032$ ) und legten bei diesem Test eine ca. 15 % geringere Distanz zurück ( $p = 0,009$ ). Die  $VC_{IN}$  war bei den Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant erhöht (112 % gegen 101 %,  $p = 0,027$ ). Das RV war bei den Frauen im Vergleich zu den Männern oberhalb des Sollwerts (111 % gegen 96 %,  $p = 0,039$ ). Der  $R_{TOT}$  war bei den Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant erhöht (105 % gegen 65 %,  $p = 0,001$ ). Die  $AaDO_2$  der Frauen war rund 28 % größer als die der Männer ( $p = 0,013$ ). Die RDW-CV war bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern (14,6 % gegen 13,0 %,  $p = 0,001$ ). Erhöhte D-Dimer-Werte oberhalb des Normbereichs wurden bei 43 % der Frauen und 28 % der Männer festgestellt, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied bestand.

**Diskussion:** Wenn man die geschlechtsspezifischen Unterschiede zusammenfasst, so sei primär erwähnt, dass die Frauen, im Vergleich zu den Männern, signifikant mehr und verschiedene Symptome angaben, obwohl der Lungenfunktionstest weder bei Männern noch bei Frauen eine relevante Zahl pathologischer Ergebnisse lieferte. Der einzige objektivierbare Unterschied betraf den 6-Minuten-Gehtest, in dem der körperliche Fitnesslevel der Frauen unterhalb dem der Männer lag. Zusätzlich könnte der pulmonale Gasaustausch der Frauen anhand der  $AaDO_2$ , im Vergleich zu den Männern, eingeschränkt gewesen sein und somit zur vermehrten Symptomatik bei den Frauen beigetragen haben. Interessanterweise waren  $VC_{IN}$ , RV und  $R_{TOT}$  bei den Frauen im Vergleich zu den Männern erhöht. Es konnte jedoch keine klinische Beziehung zu diesen unerwarteten Befunden hergestellt werden. Weiters zeigten die Blutuntersuchungen, bis auf eine Tendenz zur Eisenmangelanämie bei den Frauen, keine Unterschiede. Während Müdigkeit von beiden Geschlechtern gleich häufig angegeben wurde, klagten Frauen vermehrt über Schlafstörungen, Herzrasen sowie Belastungsdyspnoe und Männer häufiger über Husten. Diese Unterschiede sind durch die funktionellen Befunde nicht erklärbar und dürften eher psychologische Gründe haben.

## Abstract

**Background:** COVID-19 is a viral disease caused by SARS-CoV-2. This disease, which potentially targets multiple organ systems, was described by the end of 2019 and achieved its highest mortality from severe pneumonia. The symptoms may persist over a longer period of time (long COVID). At the Clinical Department of Pulmonology, in cooperation with the Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, a study was conducted in which patients suffering from long COVID have been examined. The main question of this diploma thesis was, if there are any gender related differences in long COVID symptoms and clinical readouts.

**Methods:** People with a minimal age of 18 years, who reported symptoms 2-10 months after a severe COVID-19-pneumonia, were invited to participate in the study. Further inclusion criteria were having received admission to the ward and the requirement of an oxygen treatment for at least 24 hours. Exclusion criteria were severe cardiac or pulmonary preexisting diseases. All subjects were tested for lung function, DLCO, arterial blood gases, vital parameters and blood count. They also answered specific questions concerning their health status and well-being. Furthermore they performed a 6 minute walking test. This data was analysed to detect differences in included men and women.

**Results:** In total, 52 persons were enrolled into the study, 14 women and 38 men. Two men were excluded, because it had emerged that one of them had not received oxygen treatment and the other one was not admitted to the ward. Gender differences were found in the quality of persisting symptoms, the 6 minute walking test, inspiratory vital capacity, residual volume, airway resistance, alveolar-arterial oxygen partial pressure difference and red cell distribution width. Women reported fatigue, sleep disturbances, palpitations and dyspnoea not only at rest but also exertional dyspnoea more often than men. Men reported cough more often than women. At the end of the 6-minute walking test, the heart rate in females was increased as compared to males by 11 beats per minute ( $p = 0,032$ ) and their walking distance was around 15 % shorter than in men ( $p = 0,009$ ).  $VC_{IN}$  in women was significantly higher than in men (112 % vs. 101 %,  $p = 0,027$ ). RV in women was significantly higher than in men (111 % vs. 96 %,  $p = 0,039$ ).  $R_{TOT}$  in women was significantly higher than  $R_{TOT}$  in men (105 % vs. 65 %,  $p = 0,001$ ).  $AaDO_2$  in women extended  $AaDO_2$  in men by 28 % ( $p = 0,013$ ).

RDW-CV in women was significantly higher than RDW-CV in men (14,6 % vs. 13,0 %,  $p = 0,001$ ). Serum levels of D-Dimer were elevated in 43 % of females and 28 % of men (NS).

**Discussion:** Our study showed that females reported significantly more and different symptoms compared to men, although their lung function test was at least as good as in men. In addition, in females, the level of fitness was lower than in men as indicated by the 6-minute walking test. Among the parameters of gas exchange, there was an increased resting AaDO<sub>2</sub> in females as compared to men. Although this AaDO<sub>2</sub> was still in normal range, it might have contributed to the increased complaints of females. Interestingly, in females VC<sub>IN</sub>, RV and R<sub>TOT</sub> were increased as compared to men. We did not find any correlate to this unexpected finding. Furthermore, blood testing did not show any gender differences except for a tendency to iron deficiency anaemia in women, which is probably caused by menstrual bleeding. When it comes to reported symptoms, both men and women primarily complained about fatigue, however, sleeplessness, palpitations and exertional dyspnoea were increased in females as compared to men. However, cough was increased in men as compared to women. These differences cannot be explained by the functional results and may have psychological reasons.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	1
Inhaltsverzeichnis .....	6
Abkürzungen und deren Erklärung.....	7
Abbildungsverzeichnis .....	9
Tabellenverzeichnis .....	10
Einleitung .....	11
Material und Methoden .....	16
Ergebnisse.....	22
Diskussion .....	31
Literaturverzeichnis .....	37

## Abkürzungen und deren Erklärung

%	Prozent
AaDO <sub>2</sub>	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
abs.	absolut
BE	Basenüberschuss
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	coronavirus disease 2019, deutsch: Coronavirus-Krankheit-2019
CRP	C-reaktives Protein
DLCOcSB	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid single breath
dL	Deziliter
DLNO/VA	Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid
DLNOSB	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid single breath
eGFR, CKD-EPI	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI Formel
EKG	Elektrokardiogramm
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen (Einsekundenkapazität)
FVC	forcierte Vitalkapazität
g	Gramm
HF	Herzfrequenz
J	Jahre
KCOcSB	Transferkoeffizient für Kohlenstoffmonoxid single breath
L	Liter
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minuten
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
O <sub>2</sub> -Sättigung	Sauerstoffsättigung
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
R <sub>TOT</sub>	Atemwegswiderstand

RDW-CV	Erythrozytenverteilungsbreite
rel.	Relativ
RR	Blutdruck
RV	Residualvolumen
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SD	Standardabweichung
VC <sub>IN</sub>	inspiratorische Vitalkapazität
vW-Antigen	von-Willebrand-Antigen
Z	Z-Wert

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Der den Patientinnen und Patienten ausgehändigte Fragebogen.....	19
Abbildung 2	Beschwerden der Studienteilnehmenden bei Studieneinschluss .....	29
Abbildung 3	Geschlechterspezifische Unterschiede bei den am häufigsten angegebenen Beschwerden der Studienteilnehmenden bei Studieneinschluss .....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Atemnotempfinden nach Borg.....	18
Tabelle 2	Charakteristika der Studienteilnehmenden.....	22
Tabelle 3	Lungenfunktion, Diffusionskapazitäten und arterielle Blutgase.....	24
Tabelle 4	6-Minuten-Gehtest.....	25
Tabelle 5	Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG).....	26
Tabelle 6	Blutbild, Nierenfunktion, Entzündungsparameter, D-Dimer und von-Willebrand-Antigen.....	28
Tabelle 7	Fragebogen zur Befindlichkeit.....	29

# 1 Einleitung

Am 31. Dezember 2019 vermeldete die WHO den Ausbruch einer neuartigen Pneumonie unbekannter Ursache in der Region Wuhan in China. Wenige Wochen später erfolgte im Jänner 2020 erstmals ein Virusnachweis aus einer Patientenprobe. Dieses Virus wurde „SARS-CoV-2“ genannt und die dadurch ausgelöste Erkrankung bekam den Namen „COVID-19“ (1).

Übertragen wird SARS-CoV-2 über Tröpfcheninfektion und Aerosole. Die Inkubationszeit, also die zeitliche Dauer zwischen Infektion mit dem Virus und Beginn der Symptomatik, beträgt meist zwischen 3 und 6 Tagen. Neben der asymptomatischen Verlaufsform (ca. 40 % der Fälle) äußert sich COVID-19 in der Akutphase in Form von verschiedenen unspezifischen Symptomen. Am häufigsten treten dabei Husten, Fieber, Halsschmerzen sowie Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn auf. Seltener kommt es zu Kurzatmigkeit und Lungenentzündung, wobei auch sehr schwere Verlaufsformen auftreten können, die bis hin zu einem septischen Schock mit Multiorganversagen reichen können (2). Bis heute beträgt die Anzahl der Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 über 6,8 Millionen (Stand: Juni 2023) (3).

Üblicherweise klingen die Symptome jedoch zwei bis drei Wochen nach der Infektion ab. Bei einer von fünf betroffenen bzw. einer von zehn betroffenen Personen persistieren die Symptome über mindestens 4 bzw. 12 Wochen. Diese Zustände werden als Long COVID bzw. Post-COVID-Syndrom bezeichnet (4). Wann und ob sich die Symptome im Falle von Long COVID bzw. Post-COVID-Syndrom vollständig zurückbilden, ist derzeit noch nicht gesichert. Verschiedene Studien zeigten einen leichten Rückgang der Symptomatik im Laufe der Zeit (5, 6).

Seit dem Auftreten von COVID-19, wurden sehr viele Publikationen zu dieser Erkrankung veröffentlicht. Zum Vergleich wird an dieser Stelle die Anzahl der Suchergebnisse auf PubMed von COVID-19 zu anderen Erkrankungen dargestellt. COVID-19 liefert seit Erstbeschreibung vor drei Jahren über 369 000 Suchergebnisse. Das ist mehr als die Anzahl der Suchergebnisse von anderen, bekannten Atemwegserkrankungen wie COPD (ca. 105 000) und Asthma bronchiale (ca. 216 000) zusammen (Stand: Juni 2023), obwohl diese beiden Erkrankungen schon weitaus länger bekannt sind.

Interessanterweise wurde in der Literatur bereits beschrieben, dass sich die Symptomatik von verschiedenen Atemwegserkrankungen bei Frauen und Männern unterscheidet. So

wurden erhöhte Intensität der Symptome und erhöhte Limitation von Aktivitäten im Alltag bei an Asthma bronchiale erkrankten Frauen beschrieben (7). Weiters konnten Frauen häufiger Symptome wie Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Schlafstörungen im Rahmen dieser Erkrankung zugeordnet werden (8). Auch bei COPD kommt es zu einer geschlechtsungleichen Verteilung der Symptome. Während bei Männern häufiger Husten und Sputum auftreten, so sind Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Schlafstörungen häufiger bei Frauen anzutreffen (9).

Einige Publikationen zum Thema COVID-19 behandelten Risikofaktoren für Long COVID. In vielen davon wird beschrieben, dass Frauen im Vergleich zu Männern einem erhöhten Risiko, an Long COVID zu erkranken, ausgesetzt sind (10, 11, 12, 13). Auch in der symptomatischen Ausprägung dieser Erkrankung wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben (14). Trotz der enormen Anzahl an Publikationen zum Thema COVID-19, widmeten sich nur sehr wenige Publikationen diesem spezifischen Aspekt, was eine zusätzliche Motivation darstellte, dieser Frage im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit nachzugehen.

Wir stellten uns die Frage, ob und welche Unterschiede bedingt durch das Geschlecht zwischen Frauen und Männern, welche an Long COVID erkrankt sind, festzustellen sind. Dazu verwendeten wir eine Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Long COVID, die hinsichtlich körperlicher Merkmale, pulmologischer Funktion, Diffusionskapazitäten, arterieller Blutgase, Vitalparameter, Blutbild, subjektiven Gesundheitszustands und körperlicher Leistungsfähigkeit untersucht worden waren.

### **1.1 Definition und Erläuterung der erhobenen Parameter**

FVC: Die forcierte Vitalkapazität beschreibt jenes Maximalvolumen, welches schnell (forciert) nach maximaler Einatmung (Inspiration) ausgeatmet werden kann (15).

FEV<sub>1</sub>: Die forcierte Einsekundenkapazität beschreibt das maximale Volumen, welches innerhalb einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann. Klinische Bedeutung hat die FEV<sub>1</sub> bei der Diagnostik obstruktiver Lungenerkrankungen (16).

FEV<sub>1</sub>/FVC: Der Quotient aus forciertem Einsekundenkapazität und forciertem Vitalkapazität wird als Tiffeneau-Index bezeichnet. Ist dieser Quotient vermindert, so deutet dies auf eine obstruktive Ventilationsstörung hin (17).

$VC_{IN}$ : Die inspiratorische Vitalkapazität beschreibt jenes Volumen, welches nach maximaler Ausatmung (Expiration) maximal eingeatmet werden kann (17).

RV: Ein gewisses Restvolumen an Luft verbleibt auch nach maximaler Expiration in der Lunge. Dieses Volumen wird Residualvolumen genannt (18).

$R_{TOT}$ : Der Atemwegswiderstand, oder auch Resistance genannt, bezeichnet den Widerstand, den die Atemluft während des Flusses durch die Atemwege überwinden muss. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen liegt ein erhöhter Atemwegswiderstand vor (18).

$DLCO_{cSB}$ : Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) im single-breath-Verfahren bezogen auf die Körperoberfläche ( $DLCO_{cSB}$ ), beschreibt das Ergebnis eines Atemtests, bei welchem eine definierte Menge eines niedrig konzentrierten CO-Helium Gemisches eingeatmet und nach 10 Sekunden wieder ausgeatmet wird. Aus den expiratorischen CO- und Helium- Konzentrationen wird berechnet, wie gut Gase von der Lunge in den Körper diffundieren können.

$KCO_{cSB}$ : Die  $KCO_{cSB}$  entspricht der  $DLCO_{cSB}$ , allerdings bezieht sich das Ergebnis auf das Alveolarvolumen und nicht auf die Körperoberfläche.

BE: Der Basenüberschuss ist ein Parameter des Bluts, welcher sich bei Azidosen (pH-Wert des Bluts  $< 7,35$ ) oder Alkalosen (pH-Wert des Bluts  $> 7,45$ ) nicht respiratorischer Ursache verändert. Der Normwert befindet sich zwischen -2 und 2 mmol/L (18).

$PaO_2$ : Der arterielle Sauerstoffpartialdruck bezeichnet jenen Druck des physikalisch gelösten Sauerstoffs in einem Gasgemisch in einem arteriellen Blutgefäß. Sein Normwert befindet sich beim Erwachsenen zwischen 71 und 104 mmHg (19).

$PaCO_2$ : Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck bezeichnet jenen Druck des physikalisch gelösten Kohlendioxids in einem arteriellen Blutgefäß. Außerdem übernimmt er eine entscheidende Rolle beim physiologischen Atemtrieb. Sein Normwert befindet sich beim Erwachsenen geschlechtsabhängig zwischen 32 und 46 mmHg (19).

AaDO<sub>2</sub>: Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bezeichnet den Druckunterschied zwischen alveolären O<sub>2</sub>-Druck und dem PaO<sub>2</sub>. Unter physiologischen Verhältnissen sollte dieser Druckgradient sehr gering sein (20).

DLNO: Die DLNO entspricht der DLCO, wobei statt Kohlenmonoxid (CO) das Gas Stickstoffmonoxid (NO) verwendet wird. Dadurch entstehen andere Absolutwerte als bei der DLCO.

DLNO/VA: Die DLNO/VA entspricht der DLNO in Bezug auf das Alveolarvolumen.

O<sub>2</sub>-Sättigung: Die Sauerstoffsättigung gibt an, wieviel Prozent des im Blut befindlichen Hämoglobins mit Sauerstoff angereichert sind (Oxyhämoglobin). Gemessen wird dieser Wert mittels Pulsoxymetrie und ist zwischen 94 und 98 % als normal anzusehen (21).

Leukozyten: Leukozyten werden auch als weiße Blutkörperchen bezeichnet und spielen eine essentielle Rolle in der Immunabwehr. Unterteilt werden sie in Granulozyten (neutrophile, eosinophile und basophile), Monozyten, B- und T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), dendritische Zellen und Mastzellen. Beispielsweise führen Entzündungen und Leukämien zu Veränderungen des weißen Blutbilds (16).

Hämoglobin: Hämoglobin, auch bekannt als roter Blutfarbstoff, ist ein eisenhaltiges Molekül in den Erythrozyten (roten Blutkörperchen). Dieses Molekül verleiht den Erythrozyten ihre Funktion als Sauerstofftransporter im Blut. Des Weiteren spielt Hämoglobin eine Rolle beim Rücktransport von CO<sub>2</sub> aus der Körperperipherie und bei der Aufrechterhaltung des pH-Werts des Bluts. Je nach Geschlecht befindet sich der Normalwert zwischen 14 – 18 g/dL (Männer) und 12 – 16 g/dL (Frauen) (22).

RDW-CV: Die Erythrozytenverteilungsbreite ist ein Maß für die Anisozytose. Diese liegt vor, wenn sich die Erythrozyten in ihrer Größe erheblich unterscheiden. Dabei kommen gleichzeitig sehr kleine Erythrozyten (Mikrozyten) und sehr große Erythrozyten vor (Makrozyten). Klinisch findet sich eine erhöhte RDW-CV z.B. bei hämolytischer Anämie oder Blutverlusten (23).

Thrombozyten: Thrombozyten werden auch Blutplättchen genannt und spielen eine elementare Rolle bei der Blutstillung. Befinden sich zu wenig Thrombozyten im Blut, so

kommt es zu einer verzögerten Blutgerinnung. Unter normalen Umständen beinhaltet ein Mikroliter Blut 170 000 – 400 000 Thrombozyten (16).

eGFR: Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet den pro Zeiteinheit in den Nieren gefilterten Primärharn (16). Da diese jedoch klinisch nicht genau und nur äußerst umständlich ermittelt werden kann, wird auf Rechenformeln wie der Cockcroft-Gault-Formel oder der CKD-EPI-Formel zurückgegriffen und somit die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) berechnet. Klinisch dient die eGFR der Stadieneinteilung bei Niereninsuffizienz (19).

CRP: Das C-reaktive Protein ist ein Akut-Phase-Protein, dessen Serumspiegel besonders bei akuten bakteriellen Entzündungen aber auch bei anderen Entzündungen im Körper erhöht ist. Unter physiologischen Umständen ist ein CRP-Serumspiegel bis 5 mg/L normal.

D-Dimer: D-Dimere sind Spaltprodukte von Fibrin. Klinisch ist der Plasmaspiegel von D-Dimer bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht (Venenthrombosen, Tumoren, Traumata, Hämatome, Aneurysmen, etc.). Aber auch unter physiologischen Prozessen wie einer Schwangerschaft und im fortgeschrittenen Lebensalter kann der Wert erhöht sein. Es handelt sich also um einen vergleichsweise unspezifischen Parameter in der laborchemischen Diagnostik. Plasmawerte bis 0,5 mg/L werden als normal erachtet (19).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung**

Anhand einer Kohorte von Long COVID-19-Patienten sollten geschlechtsspezifische Unterschiede herausgearbeitet werden. Dabei sollten solche Probanden eingeschlossen werden, die eine schwere sauerstoffabhängige COVID-19 durchgemacht hatten und nach 6 Monaten noch immer Beschwerden hatten. Patienten mit schweren Vorerkrankungen im Herz-Kreislaufbereich sollten ausgeschlossen werden, ebenso wie schwere psychiatrische Krankheiten.

### **2.2 Patientinnen- und Patientenkollektiv**

Zur Studie wurden Personen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren eingeladen, die aufgrund einer COVID-19-Pneumonie behandelt wurden und im Rahmen dieser, für mindestens einen Tag eine Sauerstofftherapie benötigt haben.

Insgesamt wurden 52 Personen (14 Frauen und 38 Männer)  $6 \pm 4$  Monate nach Diagnose ihrer SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Später wurden davon zwei Männer aus der Statistik ausgeschlossen. Der eine Mann war nie stationär im Krankenhaus behandelt worden, ein anderer hatte nie eine Sauerstofftherapie erhalten.

### **2.3 Durchgeführte Untersuchungen und Tests**

Im Zuge der Studie wurden folgende diagnostische Maßnahmen in Zusammenarbeit durch die Klinische Abteilung für Lungenkrankheiten und dem Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßkrankheiten, unter Einbeziehung von Befunden aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, der Abteilung für Diagnostische Radiologie und dem klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, durchgeführt:

- Erhebung von Charakteristika der Studienteilnehmenden bezüglich Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Raucheranamnese
- Erhebung der pulmologischen Funktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, FVC/FEV<sub>1</sub>, VC IN, RV, R<sub>TOT</sub>, DLCOcSB, KCOcSB, DLNOSB, DLNO/VA) mittels Ganzkörperplethysmographie
- Erhebung der Diffusionskapazitäten (DLCOcSB, KCOcSB, DLNOSB, DLNO/VA)

- Erhebung der arteriellen Blutgase (BE, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub>) mittels Blutgasanalyse
- Durchführung eines 6-Minuten-Gehtests
- Erhebung von Vitalparametern (Körpertemperatur, Blutdruck) und EKG
- Laboruntersuchung bezüglich Blutbild, Nierenfunktion, Entzündungsparameter, D-Dimer und von-Willebrand-Antigen
- Ausfüllen eines erstellten Fragebogens zur subjektiven Befindlichkeit der Patientin oder des Patienten

### **2.3.1 6-Minuten-Gehtest**

Bei diesem Test wurde eine Gehstrecke, mittels zweier Koni im Abstand von 30 Metern, markiert. Die Testperson wurde angewiesen, nach Ertönen eines Startsignals, 6 Minuten lang so schnell zu gehen, wie es ihr noch angenehm war und möglichst viele Runden um die Koni zu bewältigen. Nach Ablauf der Zeit ertönte ein akustischer Hinweis zum Stehenbleiben und die zurückgelegte Distanz wurde dokumentiert. Bei Start, Minute 2, Minute 4 sowie am Ende des Tests wurden die Herzfrequenz, die O<sub>2</sub>-Sättigung des Bluts und die subjektive Atemnot der Testperson mittels der Atemnotskala nach Borg erhoben. Zur Veranschaulichung und Erklärung der Skala dient Tabelle 1.

**Tabelle 1 Atemnotempfinden nach Borg**

Borg	Atemnotempfinden
0	keine Atemnot
1	gerade wahrnehmbar
2	sehr milde
3	milde
4	mäßig
5	mittelschwer
6	schwer
7	sehr schwer
8	sehr, sehr schwer
9	beinahe maximal
10	maximal

### **2.3.2 Fragebogen zur subjektiven Befindlichkeit**

Den Patientinnen und Patienten wurde in der Ambulanz ein Fragebogen ausgehändigt, welchen sie selbstständig ausgefüllt haben. Dieser beinhaltete drei verschiedene Fragepunkte. Zuerst wurde nach der zeitlichen Dauer der bestehenden Symptome gefragt. Beim zweiten Fragepunkt ging es um die Unterschiede des Gesundheitszustandes vor und nach der COVID-19-Erkrankung. Dabei konnte jeweils ein Wert zwischen 0 und 0,9 angegeben werden, was einen sehr, sehr schlechten bzw. einen sehr, sehr guten subjektiven Gesundheitszustand beschrieb. Zuletzt wurde nach den Symptomen gefragt, die COVID-19 hinterlassen hat. Der Fragebogen ist in Abbildung 1 dargestellt.

# Abbildung 1 Der den Patientinnen und Patienten ausgehändigte Fragebogen

Patientenaufkleber

Fragebogen zur Covid Kontrolle:

- 1) Seit wann fühlen Sie sich so wie am heutigen Tag?
- Seit zwei Tagen
  - Seit 2 Wochen
  - Seit 2 Monaten
  - Seit mehr als 2 Monaten

2) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?

Bitte markieren Sie auf den beiden Linien Ihren Gesundheitszustand **vor der Erkrankung** (links) und **nach der Erkrankung** (rechts)(am heutigen Tag)!

<p><b>vor der Erkrankung</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sehr sehr gut</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">0.5</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sehr sehr schlecht</div> <p style="text-align: center;"><b>Linie 1</b></p>	<p><b>nach der Erkrankung</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sehr sehr gut</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">0.5</div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sehr sehr schlecht</div> <p style="text-align: center;"><b>Linie 2</b></p>
--	---



## **2.4 Statistik**

Die statistische Auswertung und Erstellung der grafischen Inhalte dieser Diplomarbeit erfolgte mit Excel (Microsoft 365).

Als statistischer Test wurde ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p = 0,05$  festgelegt.

### **2.4.1 Z-Wert**

Im Zuge der pulmologischen Funktionsdiagnostik wurden auch die Z-Werte von den einzelnen Messgrößen bestimmt. Der Z-Wert bietet eine einfache Möglichkeit, um die Abweichung eines erhobenen Werts vom Mittelwert einer Kontrollpopulation zu beschreiben. Beträgt beispielweise der Z-Wert der forcierten Vitalkapazität (FVC) einer Testperson  $-1,0$ , so liegt der gemessene Wert eine Standardabweichung unter dem Mittelwert.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 52 Probanden, 14 Frauen und 38 Männer, in die Studie eingeschlossen, nachdem sie eingewilligt und eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben hatten. Analysiert wurden 50 Probanden, während zwei Männer ausgeschlossen wurden, weil sie nicht alle Einschlusskriterien erfüllten. Ein Mann hatte keine Sauerstofftherapie während des Krankenhausaufenthalts erhalten, der andere Mann war im Zuge seiner COVID-19-Erkrankung nie stationär aufgenommen worden. Bei Auswertung der Daten fiel auf, dass der Untersuchungszeitpunkt bei 29 Personen außerhalb des geplanten Zeitraums lag. Davon wurden 26 Personen innerhalb des 11. Monats und zwei Personen innerhalb des 12. Monats nach der Infektion mit SARS-CoV-2 untersucht. Weitere zwei Personen wurden bereits innerhalb des zweiten Monats nach Ihrer Infektion untersucht.

#### 3.1 Charakteristika der Probandinnen und Probanden

Wie in Tabelle 2 dargestellt, lag das mittlere Alter der Studienteilnehmenden um die 60 Jahre herum und es gab diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Dagegen zeigten sich hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich der Körpergröße und des Körpergewichts. Die Männer waren durchschnittlich ca. 14 cm größer und 11 kg schwerer als die Frauen ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ). Die Erhebung des Rauchverhaltens ergab, dass die Testpersonen im Mittel keinen hohen Nikotinkonsum aufwiesen. Es gab zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern - letztere wiesen jedoch im Mittel doppelt so viele Raucherjahre auf wie die Frauen.

**Tabelle 2 Charakteristika der Studienteilnehmenden**

	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter (J)	62,5	9,7	59,8	11,4	0,55
Körpergröße (cm)	164	5	178	6	0
Körpergewicht (kg)	85,2	14,1	96,7	14,3	0,013
Jahre geraucht (J)	5	9	10	12	0,120
Jahre aufgehört (J)	7	14	9	12	0,493

Jahre geraucht bezieht sich auf Anzahl der Lebensjahre mit Nikotinkonsum. Jahre aufgehört bezeichnet die Anzahl der Jahre seit dem Beenden des Rauchens. Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### **3.2 Lungenfunktion**

Alle 50 Probanden führten eine vollständige Lungenfunktion durch. Wie in Tabelle 3 dargestellt, waren im Mittel die Ergebnisse für die forcierte Vitalkapazität, die Einsekundenkapazität, die inspiratorische Vitalkapazität, das Residualvolumen, die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid single breath sowie der Transferkoeffizient für Kohlenstoffmonoxid single breath im Normbereich, und zwar für die Frauen und für die Männer. Entsprechend lagen alle Z-Werte im Mittel im Bereich von  $0 \pm 2$ . Allerdings ergab die statistische Auswertung eine signifikant höhere inspiratorische Vitalkapazität bei den Frauen. Überraschenderweise waren das Residualvolumen, sowie der Atemwegswiderstand bei Frauen signifikant höher als bei den Männern. ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ).

### **3.3 Diffusionskapazitäten**

Wie in Tabelle 3 dargestellt, lagen die Mittelwerte für die Diffusionsparameter im Normbereich, allerdings lagen die mittleren Z-Werte durchgehend im negativen Bereich zwischen -0,5 und -1. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern festgestellt werden. Einen Z-Wert  $< -2$  zeigten drei Frauen und drei Männer.

### **3.4 Arterielle Blutgase**

Wie in Tabelle 3 dargestellt, waren der Basenüberschuss, der Sauerstoff-Partialdruck, der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck und die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei beiden Geschlechtern im Normbereich.

Hinsichtlich des Sauerstoff-Partialdrucks des arteriellen Blutes sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz, ergaben sich Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. Der erste Parameter fiel bei den Frauen um 6 mmHg niedriger aus als bei den Männern. Die  $AaDO_2$  war entsprechend bei den Frauen gegenüber den Männern signifikant erhöht ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ). Wenn wir eine  $AaDO_2 > 30$  mmHg als pathologisch betrachten, so lagen zwei Frauen und keine Männer im pathologischen Bereich.

**Tabelle 3 Lungenfunktion, Diffusionskapazitäten und arterielle Blutgase**

	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
FVC (%)	94	15	95	12	0,909
FVC Z	-0,36	0,94	-0,37	0,86	0,981
FEV <sub>1</sub> (%)	91	12	95	12	0,256
FEV <sub>1</sub> Z	-0,6	0,75	-0,33	0,81	0,293
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	96	8	100	8	0,121
FEV <sub>1</sub> /FVC Z	-0,41	0,84	0,08	0,92	0,091
VC <sub>IN</sub> (%)	112	19	101	13	0,027
VC <sub>IN</sub> Z	0,88	1,26	0,08	1,05	0,027
RV (%)	111	25	96	22	0,039
RV Z	0,6	1,39	-0,25	1,26	0,043
R <sub>TOT</sub> (%)	105	50	65	27	0,001
DLCOcSB (%)	89,9	18,7	88	15	0,75
DLCOcSB Z	-0,79	1,32	-0,78	0,98	0,959
KCOcSB (%)	93	25	91	18	0,816
KCOcSB Z	-0,64	1,75	-0,61	1,25	0,955
BE (mmol/L)	-0,12	2,44	-0,64	1,91	0,445
PaO <sub>2</sub> soll (mmHg)	77	3	79	4	0,188
PaO <sub>2</sub> ist (mmHg)	75	9	81	7	0,013
PaO <sub>2</sub> ist/soll (%)	0,97	0,11	1,03	0,08	0,057
PaCO <sub>2</sub> soll (mmHg)	38	0	38	0	0,281
PaCO <sub>2</sub> ist (mmHg)	38	5	37	3	0,459
PaCO <sub>2</sub> ist/soll (%)	1,01	0,12	0,98	0,07	0,384
AaDO <sub>2</sub> soll (mmHg)	18	0	18	0	0,097
AaDO <sub>2</sub> ist (mmHg)	23	8	17	7	0,013
AaDO <sub>2</sub> ist/soll (%)	1,28	0,43	0,95	0,37	0,013
DLNOSB	27	5	30	12	0,511
DLNO/VA	6,03	1,18	6,05	1,38	0,985

Die Prozentwerte beziehen sich auf den Sollwert. Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### 3.5 6-Minuten-Gehtest

Wie in Tabelle 4 dargestellt, lag eine hochsignifikante Differenz beim 6-Minuten-Gehtest im Vergleich von Frauen und Männern vor. Die Männer legten im Durchschnitt eine mit rund 15 % signifikant größere Distanz zurück, als die Frauen. Die Herzfrequenz am Ende des Tests war dagegen bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern (p jeweils <

0,05). Der Grund dafür war weniger der Herzfrequenzanstieg als vielmehr die Ruheherzfrequenz, die bei den Frauen um 6 Schläge pro Minute höher lag als bei den Männern. Bei beiden Geschlechtern kam es zu einer geringfügigen Abnahme der O<sub>2</sub>-Sättigung, allerdings erreichten zwei Männer aber keine Frau eine O<sub>2</sub>-Sättigung < 90 %.

**Tabelle 4 6-Minuten-Gehtest**

	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Distanz (m)	371	77	435	68	0,009
HF Anfang (1/min)	84	9	78	12	0,09
HF Ende (1/min)	103	13	92	15	0,032
Herzfrequenzanstieg	18	9	15	13	0,341
O <sub>2</sub> -Sättigung Anfang (%)	97	1	96	1	0,145
O <sub>2</sub> -Sättigung Ende (%)	95	2	94	3	0,431
Entsättigung	-2	2	-2	3	0,945
Borg-Atemnot Testende	1,7	1,9	0,8	1,1	0,054

Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### 3.6 Vitalparameter

Wie in Tabelle 5 dargestellt, waren Blutdruck und Temperatur im Mittel im Normbereich und es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Erwähnenswert ist aber, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck der Frauen über dem der Männer lag (p jeweils > 0,05). Wenn der pathologische Bereich des Blutdrucks mit > 140/90 mmHg angenommen wird, so lagen darin 10 Frauen und 20 Männer. Dies entspricht rund 71 % der Frauen und 56 % der Männer

### 3.7 Elektrokardiogramm (EKG)

Mit Ausnahme dreier Männer, welche keinen Sinusrhythmus aufwiesen, hatten alle Probanden einen normofrequenten Sinusrhythmus und eine QRS-Dauer < 120 ms und somit keine Erregungsausbreitungsstörung. Zwei Männer wiesen eine Vorhofflimmerarrhythmie auf und ein anderer hatte einen implantierten Herzschrittmacher. Wie in Tabelle 5 dargestellt, wiesen die männlichen Testpersonen in Ableitung I nach Einthoven

überraschenderweise eine tiefere S-Zacke auf als die weiblichen ( $p < 0,05$ ). Das ist ein Hinweis auf eine späte Rechtsdrehung des QRS-Vektors im Rahmen der Erregungsausbreitung und könnte seine Ursache im Reizleitungssystem (rechter Tawara-Schenkel) oder in einer Dilatation des rechten Ventrikels haben.

**Tabelle 5 Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG)**

	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Körpertemperatur	35,9	0,5	36,1	0,3	0,144
RR systolisch	153	26	142	21	0,122
RR diastolisch	88	8	86	11	0,555
EKG HF (1/min)	72	10	65	12	0,076
R-Zacke (mm)	8	2	8	2	0,983
S-Zacke (mm)	0	1	-1	1	0,023
RS-Differenz (mm)	8	2	8	2	0,17

Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### **3.8 Blutbild**

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wiesen die Männer eine hochsignifikant höhere Konzentration an Hämoglobin in ihrem Blut auf als die Frauen. Die durchschnittliche Erythrozytenverteilungsbreite war bei den Frauen um rund 1,6 %-Einheiten größer als bei den Männern ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ). Geschlechterspezifische Unterschiede in der Anzahl der einzelnen Blutzellen waren nicht feststellbar. Einen verminderten Hämoglobingehalt ( $< 12$  g/dL bei Frauen und  $< 14$  g/dL bei Männern) wiesen eine Frau und drei Männer auf.

### **3.9 Nierenfunktion**

Wie in Tabelle 6 dargestellt, ergaben sich keine signifikanten Abweichungen der eGFR, CKD-EPI ( $p > 0,05$ ). Wenn der pathologische Bereich der glomerulären Filtrationsrate mit  $< 60$  mL/min/1,7 angenommen wird, so lagen eine Frau und drei Männer im pathologischen Bereich.

### **3.10 Entzündungsparameter**

Wie in Tabelle 6 dargestellt, war das CRP durchschnittlich bei beiden Gruppen im Normbereich und ohne signifikante Geschlechtsunterschiede ( $p > 0,05$ ). Über dem Grenzwert von 5 mg/L und damit im pathologischen Bereich, lagen 3 Frauen und 6 Männer. Dies entspricht in etwa 21 % der Frauen und 17 % der Männer.

### **3.11 D-Dimer**

Wie in Tabelle 6 dargestellt, ist besonders herauszuheben, dass die durchschnittliche Konzentration des D-Dimers sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern im pathologischen Bereich lag ( $p > 0,05$ ). Der Median lag dagegen bei den Frauen und den Männern im Normbereich. Die Grenze des Normbereichs wird am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des LKH Graz mit 0,5 mg/L angegeben. Tatsächlich lagen nur 6 Frauen (43 %) und 10 Männer (28 %) im pathologischen Bereich, allerdings erreichten die Konzentrationen Werte bis 3,51 mg/L bei den Frauen bzw. 2,77 mg/L bei den Männern.

### **3.12 Von-Willebrand-Antigen**

Wie in Tabelle 6 dargestellt, zeigte die Quantifizierung des vW-Antigens keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

**Tabelle 6 Blutbild, Nierenfunktion, Entzündungsparameter, D-Dimer und von-Willebrand-Antigen**

	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /L)	7,16	1,82	6,24	1,7	0,119
Hämoglobin (g/dL)	13,5	1,1	15,2	0,9	0
RDW-CV (%)	14,6	2,2	13	0,9	0,001
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /L)	238	51	227	51	0,504
Neutrophile rel. (%)	62,6	10,2	58,6	10,8	0,274
Neutrophile abs. (10 <sup>9</sup> /L)	4,58	1,57	3,75	1,56	0,121
Eosinophile rel. (%)	2,5	2,02	2,54	1,36	0,934
Eosinophile abs. (10 <sup>9</sup> /L)	0,15	0,11	0,15	0,07	0,957
Monozyten rel. (%)	8,92	5	9,51	2,79	0,608
Monozyten abs. (10 <sup>9</sup> /L)	0,6	0,22	0,57	0,2	0,709
Lymphozyten rel. (%)	25,9	6,5	28,8	8,9	0,305
Lymphozyten abs. (10 <sup>9</sup> /L)	1,81	0,45	1,72	0,5	0,603
eGFR, CKD-EPI (mL/min/1,7)	85,8	17,2	80,5	19,1	0,388
CRP (mg/L)	3,22	2,22	3,89	5,90	0,693
D-Dimer (mg/L)	0,82	0,96	0,53	0,5	0,195
vW-Antigen (%)	131,8	14	130,9	20,7	0,893

Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Der Minimalwert des CRP und des D-Dimers beträgt aufgrund der unteren Nachweisgrenze des Labors 0,6 mg/L bzw. 0,19 mg/L. Der Maximalwert des vW-Antigens beträgt 145 %. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### **3.13 Fragebogen zur Befindlichkeit**

Wie in Tabelle 7 dargestellt, ergab die Auswertung der Fragebögen, welche von den Studienteilnehmenden ausgefüllt wurde, keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Das galt für den empfundenen Gesundheitszustand vor der Erkrankung und nach der Erkrankung. Allerdings gaben die Frauen einen durchschnittlich schlechteren Gesundheitszustand nach der Erkrankung an als die Männer. Der zugehörige p-Wert hierbei war mit 0,052 knapp nicht ausreichend, um die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern“ zu verwerfen.

Wie in Abbildung 2 grafisch dargestellt, wurden die Testpersonen auch gebeten, ihre spezifischen Beschwerden anzugeben, die die COVID-19-Erkrankung hinterlassen hat. Am häufigsten wurde Müdigkeit angegeben (36 %), gefolgt von Atemnot beim Gehen (26%) und generelle Kurzatmigkeit (22 %).

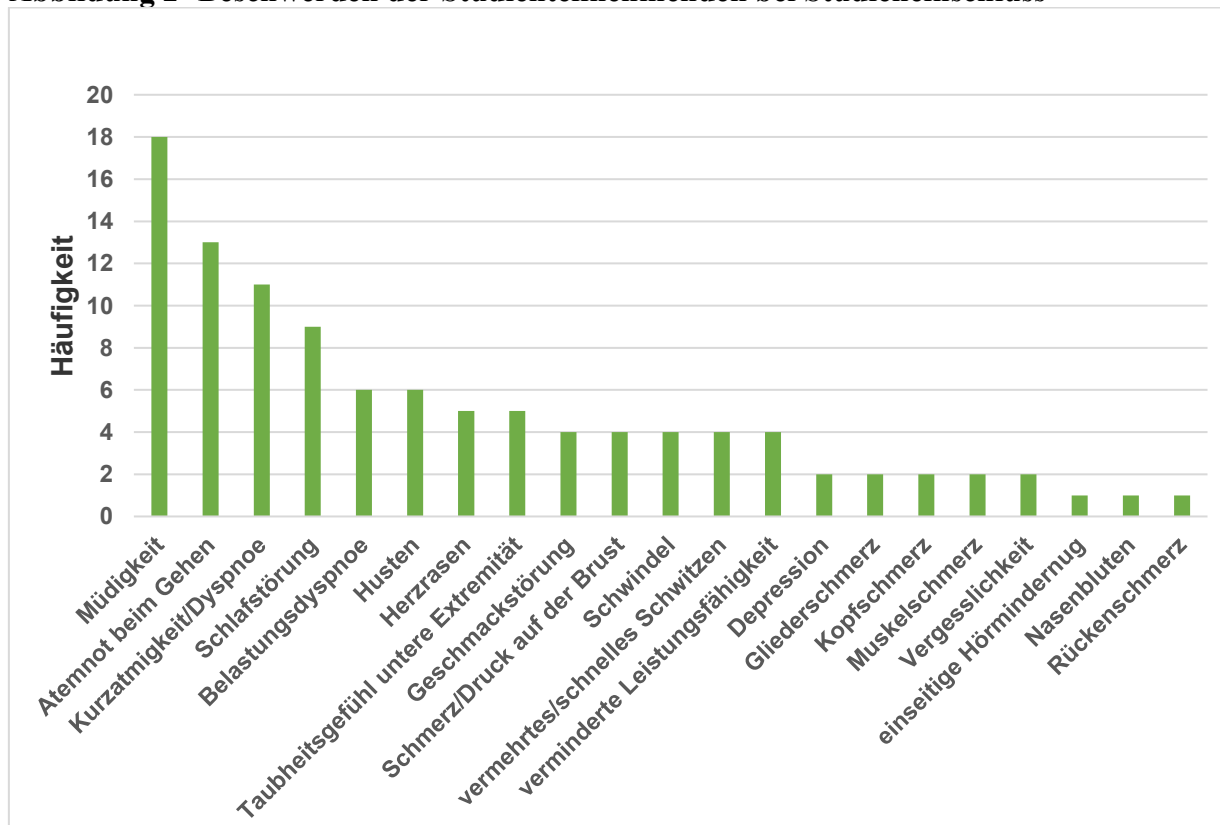
In Abbildung 3 wurden die häufigsten Symptome bezogen auf das Geschlecht grafisch dargestellt. Erhebliche geschlechterspezifische Unterschiede wurden bei den Symptomen Schlafstörung, Belastungsdyspnoe und Herzrasen festgestellt.

**Tabelle 7 Fragebogen zur Befindlichkeit**

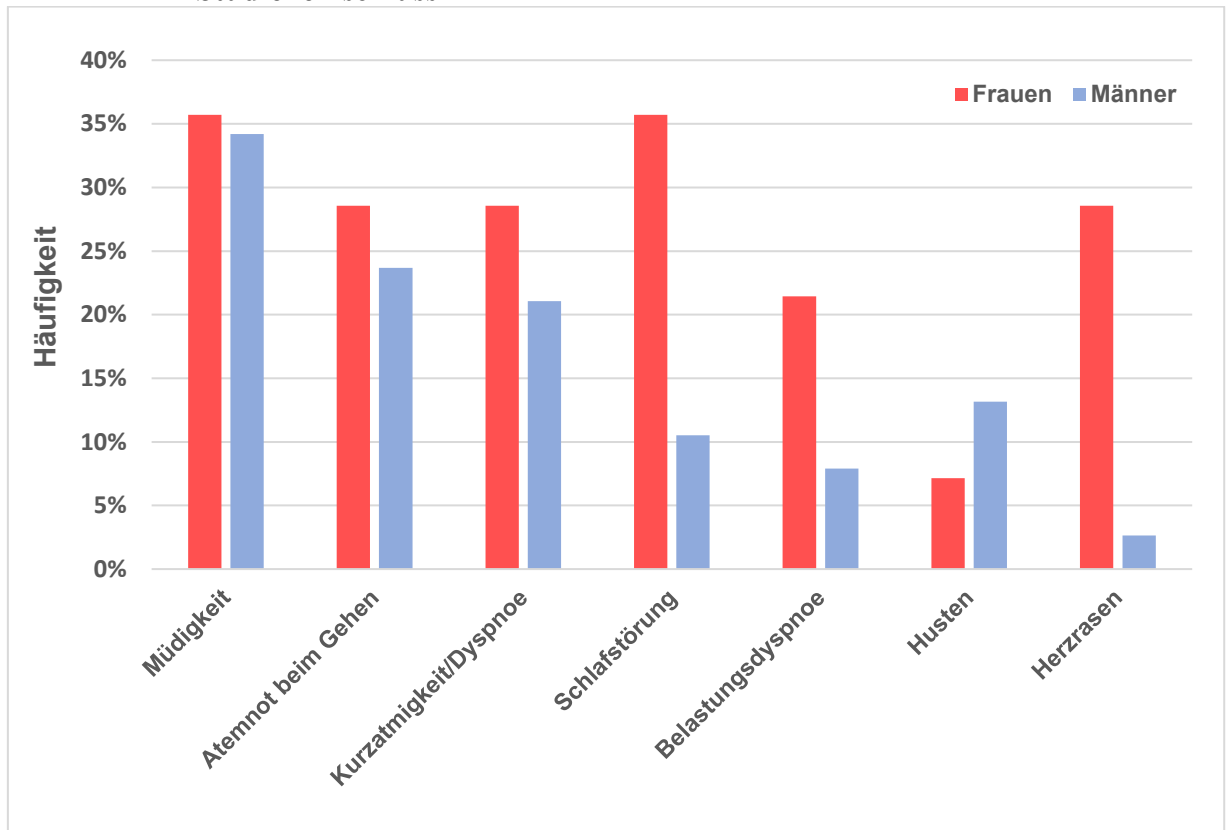
	Frauen		Männer		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Gesundheitszustand vor Erkrankung?	0,75	0,17	0,80	0,16	0,277
Gesundheitszustand nach Erkrankung?	0,52	0,18	0,64	0,19	0,052
Abnahme des Gesundheitszustands	0,23	0,19	0,17	0,25	0,39

Der Fragebogen wurde den Patientinnen und Patienten bei der Vorstellung in der Ambulanz vorgelegt und selbstständig ausgefüllt. Der p-Wert ist das Ergebnis eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben und beschreibt das Maß der Signifikanz für den Vergleich zwischen Frauen und Männern. Die Werte wurden gerundet. Für Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**Abbildung 2 Beschwerden der Studienteilnehmenden bei Studieneinschluss**



**Abbildung 3 Geschlechterspezifische Unterschiede bei den am häufigsten angegebenen Beschwerden der Studienteilnehmenden bei Studieneinschluss**



## 4 Diskussion

Bei dieser wissenschaftlichen Studie ging es um die Frage, wie sich Frauen und Männer hinsichtlich der Beschwerden und Befunde nach einer schweren COVID-19-Infektion unterscheiden. Wir haben methodisch eine retrospektive Studie verwendet, bei der der Untersuchungszeitpunkt ca. 6 Monate nach der COVID-19-Infektion lag. Die Daten von Frauen und Männern wurden anhand von t-Tests für zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

Als wesentliches Ergebnis zeigte die Mehrzahl der Frauen und der Männer bei den objektiven Lungenfunktionsdaten und bei den arteriellen Blutgasen normale Befunde, obwohl alle Probandinnen und Probanden noch immer Beschwerden nach der lange zurückliegenden COVID-19-Infektion angegeben hatten. Die Mittelwerte verschiedener Funktionsparameter unterschieden sich zwar geschlechtsspezifisch, allerdings gab es nur wenige signifikante Unterschiede hinsichtlich der geschlechts-, alters- und größenbezogenen Normwertabweichungen.

Im Einzelnen gab es geschlechtsspezifischen Unterschiede, die im Folgenden Abschnitt genauer dargestellt und in Kontext mit anderen Befunden und ggf. der Literatur gestellt werden.

### 4.1 Benennung, Beurteilung und Interpretation der Hauptergebnisse

#### 4.1.1 Unterschiede der häufigsten Beschwerden

Ein wesentliches Ergebnis stellt die geschlechtsspezifische Verteilung der von den untersuchten Personen angegebenen Beschwerden dar. Bei Betrachtung der sieben häufigsten Symptome fällt auf, dass mit Ausnahme von Husten, welcher beinahe doppelt so oft bei den Männern festgestellt wurde, alle Symptome häufiger von Frauen angegeben wurden. Der größte Unterschied wurde bei Herzrasen festgestellt. So gaben ca. 30 % der Frauen dieses Symptom an, während es bei den Männern nur jeder Dreißigste war. Dies entspricht einem Faktor von 10. Weiters wurden Schlafstörungen von mehr als einem Drittel der untersuchten Frauen beschrieben. Im Gegensatz dazu, berichteten nur 11 % der männlichen Personen von diesen Symptomen. Zuletzt sei zu erwähnen, dass Frauen ebenfalls mehr als doppelt so häufig eine Belastungsdyspnoe und auch vermehrt eine generelle Dyspnoe angegeben haben. Ein Erklärungsansatz für vermehrtes Auftreten

respiratorischer Symptome bei Long COVID-Patientinnen und Patienten könnte eine reduzierte Funktion der inspiratorischen Atemmuskulatur sein (24). Das würde allerdings unsere beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht erklären. Andere Autoren berichten ebenfalls von häufigerem Auftreten von Dyspnoe, Herzrasen, und Schlafstörungen bei Frauen im Rahmen von Long COVID und Husten bei Männern im Rahmen von Long COVID (14).

#### **4.1.2 Bewertung des subjektiven Empfindens**

Die Frauen gaben nach der COVID-Erkrankung einen subjektiv schlechteren Gesundheitszustand an als die Männer, obwohl der Unterschied nicht das Signifikanzniveau erreichte. Die fehlende Signifikanz könnte allerdings mit der relativ geringen Stichprobengröße erklärt werden.

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass jede Testperson den Fragebogen zum eigenen Gesundheitszustand selbstständig ausgefüllt hat. Aus diesem Grund kann die Schlussfolgerung, dass sich der objektive Gesundheitszustand nach der Erkrankung zwischen Frauen und Männern unterschied, nicht gezogen werden.

Eine mögliche Erklärung für den beobachteten Unterschied des subjektiven Gesundheitszustands bieten aber die Ergebnisse der anderen Untersuchungen. Verbunden mit dem Fakt, dass die Frauen häufiger Herzrasen, Dyspnoe sowie Belastungsdyspnoe angegeben haben und beim 6-Minuten-Gehtest eine signifikant höhere Herzfrequenz trotz einer geringeren Gehstrecke aufwiesen, liegt die Vermutung nahe, dass die Frauen gesundheitlich nicht so fit waren, wie die Männer. Eine andere Begründung könnte lauten, dass Frauen generell dazu neigen, einen schlechteren Gesundheitszustand anzugeben als Männer und diese wäre in Übereinstimmung mit einer Studie des Robert Koch-Instituts (25).

#### **4.1.3 Interpretation des 6-Minuten-Gehtests**

Bei diesem Test wurde bei den Frauen am Ende des Tests eine durchschnittlich höhere Herzfrequenz ermittelt als bei den Männern. Im Gegensatz dazu wurde am Anfang des Tests keine signifikante Differenz der Herzfrequenz festgestellt. Des Weiteren legten die Frauen in der vorgegebenen Zeit eine um ca. 15 % signifikant geringere Distanz zurück als die Männer.

Die Frauen gaben ein größeres Atemnotempfinden nach Borg am Ende des Gehtests (vergleiche Tabelle 1, Seite 18) an als die Männer, wobei auch hier das Signifikanzniveau

knapp nicht erreicht wurde. Eine größere Stichprobenanzahl hätte möglicherweise ein Ergebnis im Signifikanzintervall geliefert.

Für diese Resultate kommen drei mögliche Interpretationen infrage. Einerseits könnte es sein, dass sich die Frauen bei diesem Test mehr angestrengt haben als die männlichen Teilnehmer. Andererseits könnte es sein, dass die Männer durchschnittlich in einem körperlich fitteren Zustand waren als die Frauen. Drittens ist eine Kombination beider Faktoren denkbar.

#### **4.1.4 Unterschiede der inspiratorischen Vitalkapazität**

Die pulmologische Funktionsdiagnostik ergab, dass die inspiratorische Vitalkapazität ( $VC_{IN}$ ) bei den Frauen signifikant gegenüber einer gesunden Kontrollpopulation erhöht war. Die Männer hingegen wiesen im Durchschnitt einen Wert auf, der fast genau dem Sollwert entsprach.

Beim Vergleich der  $VC_{IN}$  mit der forcierten Vitalkapazität (FVC), lag bei den Frauen eine signifikante Differenz vor, was als Hinweis auf eine obstruktive Störung der Atemwege gedeutet werden könnte (17). Insgesamt wurden bei rund 29 % der Probandinnen obstruktive Ventilationsstörungen wie COPD, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis oder Lungenemphyseme in der Anamnese erhoben, bei den Männern dagegen nur in rund 8 %. Die erhöhte  $VC_{IN} - FVC$  Differenz der Frauen dürfte somit tatsächlich über eine erhöhte Inzidenz an obstruktiven Erkrankungen erklärt sein.

#### **4.1.5 Unterschiede des Atemwegswiderstands und des Residualvolumens**

Ein weiteres signifikantes Ergebnis des Lungenfunktionstests war der Unterschied des Atemwegswiderstands und des Residualvolumens zwischen beiden Geschlechtern. Dabei wiesen die Frauen einen signifikant erhöhten Atemwegswiderstand ( $R_{TOT}$ ) sowie ein signifikant größeres Residualvolumen (RV) auf.

Bei Obstruktion der Atemwege (siehe oben) kommt es zu typischen Veränderungen von Lungenfunktionsparametern. So sind in diesem Fall die Parameter FVC,  $FEV_1$  und  $FEV_1/FVC$  unterhalb des Sollwerts und gleichzeitig die Parameter RV und  $R_{TOT}$  oberhalb des Sollwerts (26).

Die durchschnittlichen Werte der Studienteilnehmerinnen, nicht aber der Studienteilnehmer, erfüllten diese Bedingungen, was ebenfalls mit der vermehrten Obstruktionsanamnese der Frauen übereinstimmt. Zu beachten ist jedoch, dass der Median von  $R_{TOT}$  bei den Frauen 89

% betrug, während der Mittelwert desselben Parameters bei 105 % lag. Dieser statistische Parameter ist, im Vergleich zum Mittelwert, unempfindlicher gegenüber größeren Streuungen. Diese Diskrepanz ist ein Hinweis darauf, dass einige wenige Frauen den Mittelwert massiv erhöhten. Im Gegensatz dazu waren Mittelwert und Median des Residualvolumens bei den Frauen sehr ähnlich (111 % und 110 %). Hier ist also keine Beeinflussung durch statistische Ausreißer zu befürchten.

#### **4.1.6 Unterschiede der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz**

Signifikante Unterschiede zwischen den Frauen und Männern wurden auch bei der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ) beobachtet. Die Frauen wiesen im Mittel eine Erhöhung um 28 % vom Sollwert auf, während die Männer durchschnittlich knapp unterhalb des Sollwerts lagen.

Eine erhöhte  $AaDO_2$  ist ein Anzeichen für eine Störung des pulmonalen Gasaustauschs (27). Dieses geschlechterspezifische Ergebnis könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Frauen in ihren Fragebögen häufiger von Dyspnoe und Belastungsdyspnoe berichteten als die Männer. Folglich wären auch die signifikant unterschiedlichen Leistungen beider Geschlechter beim 6-Minuten-Gehtest damit zu erklären.

#### **4.1.7 Unterschiede der Erythrozytenverteilungsbreite**

Abgesehen von der Hämoglobinkonzentration im Blut der Testpersonen, welche die erwarteten geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigte (Männer mit signifikant größerer Hämoglobinkonzentration als Frauen), war auch die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW-CV) hochsignifikant unterschiedlich. Nachdem aber auch hierfür geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt sind, lagen letztlich die RDW-CV der Frauen und der Männer im Normbereich. Als Ursache für diese hochsignifikanten Differenzen gilt dem gesteigerten Eisenverlust von Frauen im Rahmen der Menstruationsblutung.

#### **4.1.8 Erhöhung des D-Dimers**

Obwohl keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des D-Dimers festgestellt werden konnten, sei dennoch zu erwähnen, dass der Durchschnittswert sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern im pathologischen Bereich lag. Bei den Frauen lag der Mittelwert sogar um ca. 0,3 mg/L über dem der Männer. Diese Differenz sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da sie wesentlich von zwei Frauen mit erhöhten D-Dimer-Werten getrieben wurde.

Ob die Erkenntnis der zwei pathologischen Mittelwerte beider Gruppen in einem direkten Zusammenhang mit der vorangegangenen Erkrankung steht, oder andere Gründe, wie thromboembolische Ereignisse, dafür verantwortlich sind, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Diese Tatsache deckt sich jedoch mit den Ergebnissen anderer Studien. So wurden in der Literatur bereits erhöhte D-Dimer-Werte einige Monate nach COVID-19 beschrieben (28). Ebenso zeigte eine Metanalyse eine Assoziation zwischen dem Schweregrad von COVID-19 und erhöhtem D-Dimer in der akuten Erkrankung (29). Dies könnte ein Anlass für weitere Studien sein, die eine größere Anzahl an Probandinnen und Probanden einschließen.

#### **4.2 Methodenkritik**

Anfangs sei zu erwähnen, dass beide Studiengruppen ungleich groß waren. Während 38 Männer eingeschlossen wurden, so waren es nur 14 Frauen. Vereinfacht gesagt bedeutet das, dass nur etwas mehr als ein Viertel der Teilnehmenden Frauen waren. Das passt allerdings zu den publizierten Daten, denn während etwa gleich viele Frauen wie Männer sich infizierten, war die Häufigkeit von Intubationen und die Mortalität bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (30).

Ein kritisch zu betrachtender Faktor ist die Verteilung der Vorerkrankungen. Da rund 29 % der Frauen, aber nur 8 % der Männer an einer obstruktiven Atemwegserkrankung litten, ist ein signifikanter Unterschied der typischen Parameter dieser Erkrankung nicht verwunderlich.

Eine Abweichung vom Protokoll war bei den Untersuchungszeitpunkten der Patientinnen und Patienten festzustellen. Das bei den Einschlusskriterien definierte Untersuchungsintervall von  $6 \pm 4$  Monaten nach positiver Testung auf SARS-CoV-2 wurde bei 29 Personen nicht genau eingehalten. Das dürfte aber keine Effekte auf die hier untersuchten geschlechtsspezifischen Unterschiede haben, weil es hinsichtlich dieser Abweichungen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gab.

Zum statistischen Vergleich der Geschlechter wurde der t-Test angewendet. Dieser setzt allerdings eine Normalverteilung der Stichproben voraus. Wir haben für jeden einzelnen Parameter den Mittelwert und den Median ermittelt und konnten feststellen, dass sich nur marginale Unterschiede dazwischen zeigten. Das spricht für eine Normalverteilung. Es gab eine Ausnahme nur beim Atemwegswiderstand, bei dem der Mittelwert vom Median um

11 % abwich. Insofern sind die Ergebnisse des t-Tests für den Atemwegswiderstand mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei der laborchemischen Bestimmung des CRP, des D-Dimers sowie des von-Willebrand-Antigens wurden Werte unterhalb 0,6 mg/L (CRP) bzw. 0,19 mg/L (D-Dimer) und oberhalb 145 % (vW-Antigen) aus technischen Gründen nicht genau bestimmt. Aus diesem Grund wurden bei diesen Parametern für jede Person, welche Werte unterhalb bzw. oberhalb der Nachweisgrenze aufwies, Minimal- bzw. Maximalwerte angenommen. Dies könnte im Falle des CRP und des D-Dimers und des von-Willebrand-Antigens dazu führen, dass die errechneten Werte von den tatsächlichen Werten abweichen.

Zuletzt sei zu erwähnen, dass Erkrankungen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht oder noch nicht diagnostiziert worden waren, zu einer Verfälschung der gemessenen Laborwerte führen könnten. Beispielsweise ist nicht ausschließbar, dass eine bestehende Thromboembolie den aktuellen Wert des D-Dimers beeinflusste.

#### **4.3 Zusammenfassung**

Hinsichtlich der Symptome unserer Studienteilnehmenden, wurden sechs der sieben meistberichteten Beschwerden von Frauen häufiger angegeben als von Männern. Zwischen Frauen und Männern konnte ein Unterschied bezüglich der körperlichen Fitness beobachtet werden. Diese Folgerung ergibt sich aus den signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Lungenfunktionsdiagnostik und den Ergebnissen des Gehtests. Unterschiede zwischen dem gesundheitlichen Wohlbefinden von Frauen und Männern konnten zwar identifiziert, jedoch nicht statistisch objektiviert werden. Untersuchungen des Bluts zeigten langfristige Auswirkungen des Eisenverlusts im Rahmen der Menstruationsblutung und Hinweise auf einen möglicherweise beeinträchtigten pulmonalen Gasaustausch bei den Frauen. Es würden weitere Studien benötigt werden, um die dargelegten Unterschiede weiter zu verfolgen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(4):245–56. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00522->
2. Herold G. *Innere Medizin 2021*. Berlin: De Gruyter; 2021.
3. Radtke R. Coronavirus - Todesfälle weltweit bis 2023 [Internet]. Statista. [zitiert 2. August 2023]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103240/umfrage/entwicklung-der-weltweiten-todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus/>
4. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* [Internet]. 2021;114(9):428–42. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1177/01410768211032850>
5. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>
6. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2023;e072529. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>
7. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;119:384–90. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.017>
8. Borges RC, Alith MB, Nascimento OA, Jardim JR. Gender differences in the perception of asthma respiratory symptoms in five Latin American countries. *J Asthma* [Internet]. 2022;59(5):1030–40. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2021.1922914>
9. Trudzinski FC, Kellerer C, Jörres RA, Alter P, Lutter JI, Trinkmann F, u. a. Gender-specific differences in COPD symptoms and their impact for the diagnosis of cardiac comorbidities. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2023;112(2):177–86. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-021-01915-x>

10. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* [Internet]. 2021;53(10):737–54. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
11. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk factors associated with long COVID syndrome: A retrospective study. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2021;46(6):428–36. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.30476/ijms.2021.92080.2326>
12. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* [Internet]. 2022;28(8):1706–14. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
13. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* [Internet]. 2022;226(9):1593–607. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
14. Pelà G, Goldoni M, Solinas E, Cavalli C, Tagliaferri S, Ranzieri S, u. a. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2022;31(5):620–30. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2021.0411>
15. Röcker K. Vitalkapazität. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 52,10. 2001
16. Behrends J. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.
17. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, u. a. Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie* [Internet]. 2015;69(03):147–64. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391345>
18. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 32. Auflage. Berlin: Springer; 2019.
19. Arastéh K. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018
20. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
21. Pape H, Kurz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
22. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.

23. Gortner L, Meyer S, Sitzmann F. Duale Reihe Pädiatrie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018
24. Nagel C, Olschewski H, Sorichter S, Uezgoer G, Diehm C, Huppert P, et al. Beeinträchtigung der inspiratorischen Muskelfunktion nach COVID-19. Karger Kompass Pneumologie [Internet]. 2023;11(2):107–14. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1159/000529940>
25. RKI - GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell - Daten und Fakten: Ergebnisse aus GEDA 2010 [Internet]. Rki.de. [zitiert 2. August 2023]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda2010/geda2010\\_tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda2010/geda2010_tab.html)
26. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 7. Auflage. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2022.
27. Hinkelbein J, Genzwürker H. Formeln und Scores in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016
28. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. J Thromb Haemost [Internet]. 2021;19(4):1064–70. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15267>
29. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evid Based Med [Internet]. 2021;26(3):107–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
30. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;8(9):853–62. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30316-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30316-7)