Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin II

Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin

Kommissarischer Leiter: Dr. med. Johannes Kirsten

Untersuchung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strains (RV GLS) bei Post-COVID-Patienten ein Jahr nach Infektion

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Franz Gregor Stehr

Bautzen

2026

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Jürgen Steinacker
2. Berichterstatter:	PD. Dr. Marcus Hoenicka
Tag der Promotion:	12. November 2026

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

Gender-Hinweis VI

1 Einleitung 1

1.1 Einführung 1

1.2 Pathophysiologie der akuten Myokardschädigung 2

1.3 Kardiale Symptomatik bei Post-COVID-Syndrom 4

1.4 Pathophysiologie von Post-COVID-Syndrom und kardialer Langzeitfolgen 5

1.5 Speckle-Tracking-Echokardiographie 6

1.6 Global Longitudinal Strain im klinischen Alltag 8

1.7 Global Longitudinal Strain bei COVID-19 9

1.8 Global Longitudinal Strain bei Post-COVID-Syndrom 12

1.9 Spiroergometrie und Leistungsfähigkeit nach COVID-19 13

1.10 Global Longitudinal Strain und Leistungseinschränkung 14

1.11 Fragestellung 15

2 Material und Methoden 17

2.1 Patientenkollektiv 17

2.1.1 Fallkohorte mit Verdacht auf Post-COVID-Syndrom 17

2.1.2 Gesunde Kontrollkohorte 18

2.2 Untersuchungen 19

2.2.1 Allgemeine Diagnostik 19

2.2.2 Echokardiografie 19

2.2.3 Strain-Analyse 20

2.2.4 Spiroergometrie 21

2.3 Statistik 22

3 Ergebnisse 23

3.1 Anthropometrische Daten 23

3.2 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain 28

3.3 Kardiopulmonale Symptomatik 28

3.4 Leistungsfähigkeit 33

3.5 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain klassiert 34

4 Diskussion 37

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 37

4.2 Diskussion der Ergebnisse 37

4.2.1 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain 37

4.2.2 Kardiopulmonale Symptomatik 41

4.2.3 Leistungsfähigkeit 44

4.3 Diskussion der Methoden 46

4.3.1 Patientenkollektiv 46

4.3.2 Echokardiographie und Spiroergometrie 48

4.4 Stärken und Limitationen 50

5 Zusammenfassung 51

6 Literaturverzeichnis 52

Danksagung 68

Lebenslauf 69

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

A2C	Apikaler Zweikammerblick
A4C	Apikaler Vierkammerblick
ACE	Angiotensin converting enzyme
ANS	Autonomes Nervensystem
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body mass index
CON	Kontrollgruppe
DecTime	Dezelerationszeit
df	Freiheitsgrade
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
E'l	E-Wellengeschwindigkeit bei lateraler Messung
E'm	E-Wellengeschwindigkeit medialer Messung
EPILOC	Epidemiologische Long-COVID-Studie
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ESV	Endsystolisches Volumen
Et al.	Et alii/aliae/alia (und andere)
F	F-Wert
FWS	Free wall strain
GCS-F	Granulocyte colony stimulating factor
GLS	Globaler longitudinaler Strain
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IP-10	Interferon-γ inducible protein 10
IVST	Interventrikuläre Septaldicke enddiastolisch
LA	Linker Vorhof
LGE	Late gadolinium enhancement
LV	Linker Ventrikel

LV FWS	Linksventrikulärer free wall strain
LV GLS	Linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
MIP-1α	Macrophage inflammatory protein 1α
mMRC	Modified medical research council
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWI	Myocardial work index
n	Anzahl
NETs	Neutrophile extracellular traps
p	Signifikanzwert
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PASC	Post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection
PCR	Polymerase chain reaction
PCS	Post-COVID-Syndrom
PCSG	Post-COVID-Syndrom-Gruppe (Fallgruppe)
PEM	Post exertional malaise
$Power_{max}$	Maximale Leistung
PWT	Hinterwanddicke enddiastolisch
RA	Rechter Vorhof
RV	Rechter Ventrikel
RV D1	Basaler Durchmesser des rechten Ventrikels
RV D2	Medialer Durchmesser des rechten Ventrikels
RV D3	Längsdurchmesser des rechten Ventrikels
RV FWS	Rechtsventrikulärer free wall strain
RV GLS	Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standardabweichung
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
t	t-Wert
TACE	Tumornekrosefaktor-α converting enzyme

TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TMPRSS2	Type II transmembrane serine protease
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TV_{max}	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe
$V_{max}A$	Maximale Geschwindigkeit der A-Welle
$V_{max}E$	Maximale Geschwindigkeit der E-Welle
vs	Versus
VO_2	Sauerstoffaufnahme
VO_{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
ϕ	Phi-Koeffizient
χ^2	Chi-Quadrat

Gender-Hinweis

Im Folgenden wird im Sinne der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Bezeichnungen beziehen sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Am 28. Januar 2020 wurde die erste Infektion mit dem neuartigen Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Deutschland nachgewiesen [79]. In den darauffolgenden Monaten breitete sich die Erkrankung über die ganze Welt aus. Innerhalb von drei Jahren wurden allein in Deutschland über 35 Millionen Fälle (45 % der Bevölkerung) gemeldet [81]. Dabei traten organische und psychische Symptome bei Erkrankten aller Altersstufen und Geschlechter auf [80].

Nicht nur die Behandlung von akuten Infektionen stellt das Gesundheitssystem vor Herausforderungen, sondern auch persistierende (als Long-COVID bezeichnet) oder nach der Infektion neu aufgetretene Symptome zeigen sich. Diese werden als Post-COVID-Syndrom (PCS) [95] oder auch post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) [102] bezeichnet. Das PCS wird definiert als drei Monate nach Infektion neu auftretende Symptome, welche mindestens zwei Monate anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können [95]. Die Symptome können fluktuieren. Für die Diagnose ist keine Mindestanzahl an Symptomen notwendig [95].

Symptome zeigen sich in unterschiedlicher Form wie Fatigue, Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen oder neu aufgetretener Kurzatmigkeit [52]. Die Häufigkeit von persistierenden Langzeitsymptomen variiert je Studie zwischen 10 % bis 50 % [10, 28]. Symptome gehen mit deutlicher Limitierung der Lebensqualität der Betroffenen einher. Dies wurde von 59 % der Befragten angegeben [55]. Als Einschränkungen der Lebensqualität werden Schmerz/Unwohlsein (42 %) und Angst/Depression (38 %) erlebt [55]. Lopez-Leon et al. identifizierten die Symptome Fatigue (48 %) und Aufmerksamkeitsstörungen (27 %) als die häufigsten psychischen Symptome [52]. Die häufigsten organischen Beschwerden waren in einer Befragung von 47.910 Personen 14 bis 110 Tage nach Infektion Kopfschmerzen (44 %), Haarausfall (25 %) und Atemnot (24 %). Follow-Up-Untersuchungen zeigten auch noch nach einem Jahr bestehende Beschwerden [2].

Neben individuellen Krankheitsfolgen geht das PCS auch mit wirtschaftlichen Folgeschäden einher. Der am 6. Juli 2022 veröffentlichte Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse

für das Jahr 2021 schlüsselt die PCS-bedingten Fehltage auf [99]. Patienten waren durchschnittlich 90 Tage nach leichtem Verlauf, 168 Tage bei stationärer Behandlung von mindestens 7 Tagen oder 190 Tage nach Beatmungspflichtigkeit krankgeschrieben. Die Gruppe der Krankgeschriebenen mit PCS macht mit unter einem Prozent zwar einen kleinen Teil aus, fällt aber durch die hohe Anzahl der Krankheitstage ins Gewicht. Außerdem ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten mit PCS korrekt mit der neuen Diagnose verschlüsselt wurden [99].

1.2 Pathophysiologie der akuten Myokardschädigung

Im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektion treten auch kardiale Pathologien auf. Das Akutstadium kann durch Myokarditiden, akute Myokardinfarkte, stressinduzierte Kardiomyopathien, Thromboembolien, Perikarditiden und Arrhythmien geprägt sein [1].
Grundlegend für die Pathophysiologie von kardialen Beteiligungen bei SARS-CoV-2-Infektionen sind vier Mechanismen (siehe Abbildung 1). Die Angiotensin converting enzyme (ACE) 2-abhängige Zellinvasion von SARS-CoV-2, verbunden mit Hypoxie, Ischämie, gestörter Gerinnung und Zytokinüberproduktion, spielt eine Schlüsselrolle bei Organschäden. Das ACE2, welches Angiotensin 1 in Angiotensin 1-9 und Angiotensin 2 in Angiotensin 1-7 umwandelt [11], die anti-inflammatorische Effekte haben, wirkt als Gegenspieler des ACE1 und wirkt protektiv vor Organschäden durch Bluthochdruck, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen [12]. Während einer SARS-CoV-2-Infektion dienen die ACE2-Rezeptoren als virale Eintrittspforte [109], was zu einer Herabregulation führt. Der Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) und das TNF-α converting enzyme (TACE) spielen hier eine entscheidende Rolle, da sie das Abspalten der Ektodomäne von ACE2 vermitteln. Induziert wird dieser Prozess durch die vermehrte Produktion von TACE die durch das Spike Protein des Virus ausgelöst wird [28]. Die reduzierte ACE2-Aktivität bewirkt eine toxische Akkumulation von Angiotensin 2, das zur Entwicklung eines Acute respiratory distress syndrome (ARDS) oder einer Myokarditis beiträgt [11]. TNF-α verursacht Fibrosen und Myokardschäden [28].
Neben TNF-α wird auch vermehrt Interleukin-6 (IL-6) produziert. Vor allem bei Auftreten eines Zytokinsturms, einer sich selbst verstärkenden Entgleisung des Immunsystems, spielt IL-6 ist eine zentrale Rolle [109]. IL-6 führt zu einer systemischen Inflammation, erhöhter

Gefäßpermeabilität, Arrhythmien und verminderter Kontraktilität des Myokards. Bei hospitalisierten COVID-19-Patienten konnte eine signifikante Assoziation zwischen gesteigerten IL-6-Leveln und dem Herzenzym Troponin I nachgewiesen werden. Bei höheren Troponin I-Werten war die Mortalität erhöht [114]. IL-6 vermittelt auch die Produktion weiterer Zytokine [4, 11].

Ein weiterer Pathomechanismus ist die Ischämie des Gewebes bei Sauerstoffmangel. Ein Sauerstoffdefizit entsteht, wenn die Lungenfunktion durch die infektionsbedingte Inflammation eingeschränkt ist und so die Sauerstoffbereitstellung im Gewebe kompromittiert wird [26]. Das geschieht sowohl bei COVID-19 als auch bei anderen pulmonalen Infektionen. Ursächlich ist das Einwandern der Erreger und die Zerstörung der für den Gasaustausch verantwortlichen Pneumozyten. Zusätzlich hat das Myokard einen höheren Sauerstoffbedarf bei erhöhter Temperatur und einen gesteigerten Metabolismus aufgrund der Inflammation [33]. So entsteht ein Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage.

Zusätzlich treten Gerinnungsstörungen auf, dies entstehen, wenn das Endothel durch die Infektion geschädigt wird und seine antithrombotische Funktion verliert. Gerinnungsstörungen werden aber auch durch die im Infekt vermehrt gebildeten neutrophile Granulozyten ausgelöst, die mit ihren neutrophile extracellular traps (NETs) Thrombozyten einfangen [15]. Des Weiteren ist die Fibrinolyse vermindert [10].

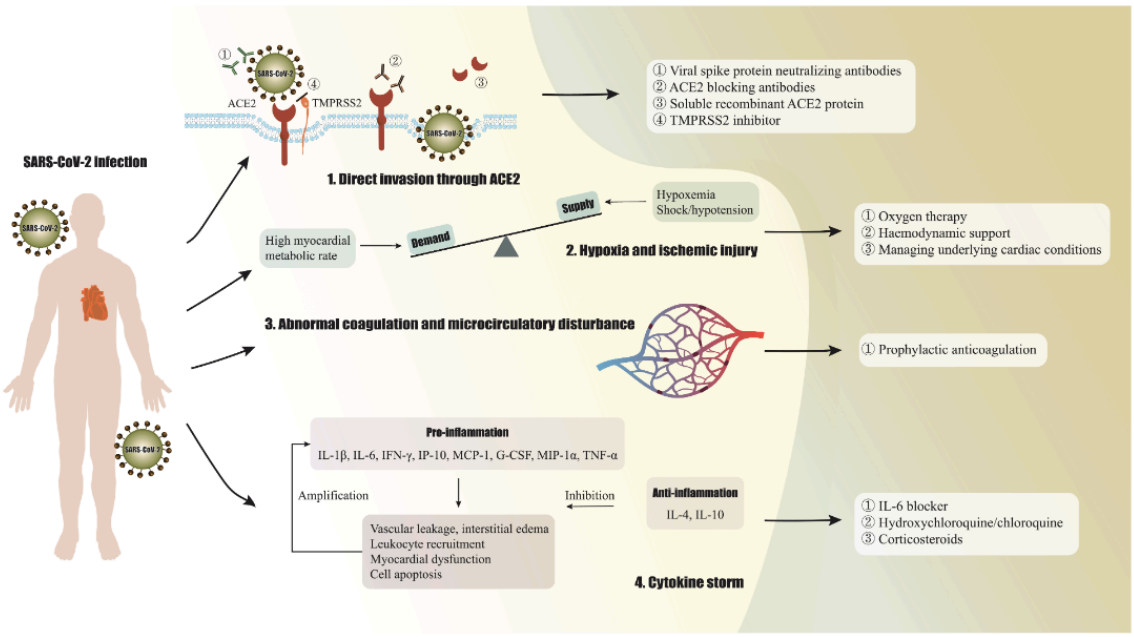


Abbildung 1 Mechanismen der kardialen Schädigung unter COVID-19 und mögliche Therapieansätze; ACE2, Angiotensin converting enzyme 2; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; IFN, Interferon; IL, Interleukin; IP-10, interferon-γ inducible protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1α, macrophage inflammatory protein 1α; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TMPRSS2, type II transmembrane serine protease; TNF-α, Tumornekrosefaktor-α. Aus [109] unter der CC BY-NC 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

1.3 Kardiale Symptomatik bei Post-COVID-Syndrom

Nach der Akutinfektion können Symptome über einen längeren Zeitraum persistieren. Typische langfristige Beschwerden sind Dyspnoe, Brustschmerz und Palpitationen [34]. Quantifizierbare persistierende kardiale Symptome wurden in verschiedenen Studien erhoben und sind in Abbildung 2 zu finden. Die Erkrankungsschwere variierte von mild bis schwer bis hin zur Notwendigkeit von intensivmedizinischer Behandlung [70].

Patienten nach überstandenen SARS-CoV-2-Infektionen haben ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Myokardinfarkte [78].

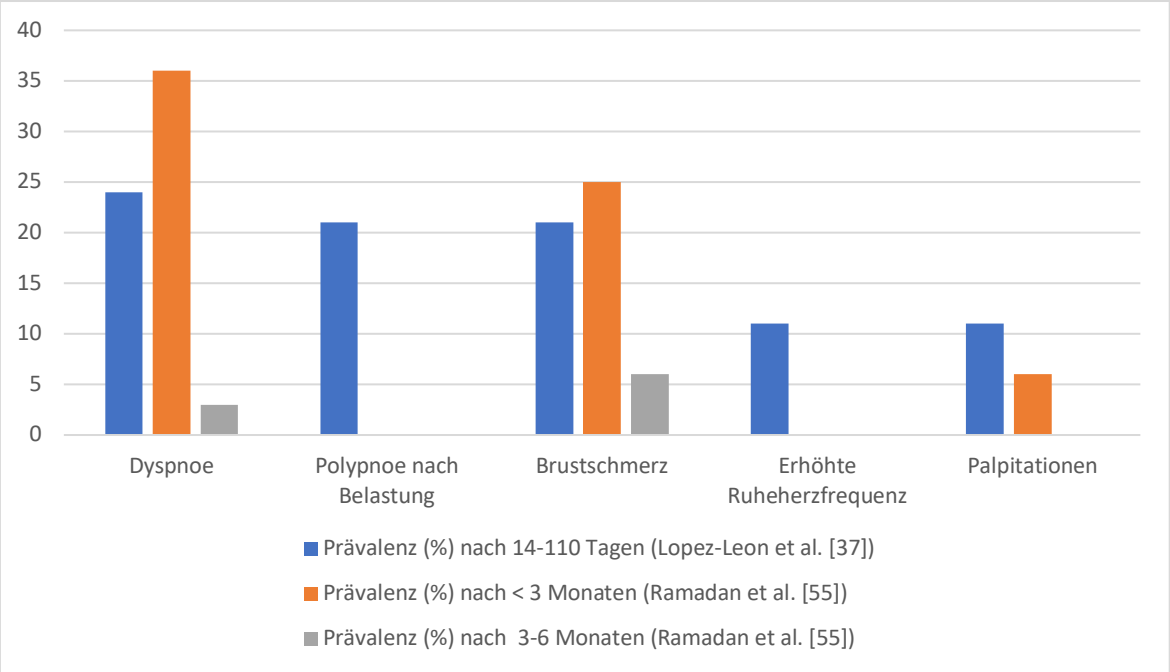


Abbildung 2 Prävalenz von kardiopulmonalen Symptomen bei Patienten nach severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-Infektion (SARS-CoV-2-Infektion)

1.4 Pathophysiologie von Post-COVID-Syndrom und kardialer Langzeitfolgen

Als Ursachen für das PCS werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Einerseits das Fortbestehen einer fehlgeleiteten, irregulären Immunantwort mit anhaltender Entzündung durch erhöhte Zytokinkonzentration, T-Zell-Aktivierung und ein unvollständiges Abklingen der Immunaktivierung. Andererseits wird auch das Persistieren viraler Antigene, Autoimmunphänomene und eine Dysregulation des autonomen Nervensystems diskutiert. Außerdem können die Endothelschäden und damit verbunden Gerinnungsstörungen, wie im Abschnitt 1.2 Pathophysiologie der akuten Myokardschädigung genannt, als Ursache für das PCS genannt werden. Fatigue, kognitive Beeinträchtigungen und Belastungsintoleranz entstehen vor allem Störungen durch auf mitochondrialer Ebene [58, 60, 73, 118].

Auf kardialer Ebene wird zum einen eine fortlaufende ACE2-Rezeptor-assoziierte myokardiale Inflammation als potenzielle Ursache der kardialen Dysfunktion vermutet, einerseits durch einen direkten viralen Schaden, andererseits durch die inflammatorische Immunantwort. Zum anderen könnte ein strukturelles Remodeling durch Fibrosierung zu Herzinsuffizienz und Arrhythmien führen [42]. Außerdem können mikrovaskuläre

Endothelschäden zu Mikrothrombosierungen mit konsekutiv verminderter Perfusion führen [101]. Weitergehend könnten Ischämien auch durch schlechte Sauerstoffversorgung während der Erkrankung, sowie Schädigung durch Überdruck im Lungengewebe und damit verbundener Rückstau in den rechten Ventrikel (RV) durch invasive Beatmung bei schweren Verläufen zur Veränderung kardialer Parameter beitragen [65].

Die in Tabelle 1 gelisteten Pathologien wurden bei Patienten mindestens 14 Tage nach Infektion festgestellt.

Tabelle 1 Kardiale Pathologien nach nach severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-Infektion (SARS-CoV-2-Infektion) in Abhängigkeit der Schwere des Verlaufs

Pathologien	Epidemiologie	Verlauf	Studie
Myokardiale Inflammation	17 % 19 %	Hospitalisationsrate 15 % Hospitalisationsrate 19 %	[30] [17]
Arrhythmie	27 %	Hospitalisationsrate 100 %	[36]
Dysfunktion des linken Ventrikels	9 %	Hospitalisationsrate 19 %	[17]
Remodeling des rechten Ventrikels	29 %	Hospitalisationsrate 100 %	[61]
Ischämische Myokardschäden	19 %	Intensivpflichtigkeit 100 %	[76]
Myokardfibrose (Verdacht)	29,6 % 21 %	Hospitalisationsrate 100 % Intensivpflichtigkeit 100%	[76] [115]
Perikarditis (Perikarderguss)	0 % 9 %	Hospitalisationsrate 100 % Patienten mit Dyspnoe, Brustschmerz, Palpitationen	[83] [18]

1.5 Speckle-Tracking-Echokardiographie

Zur Evaluation der Herzfunktion und Herzstruktur wird die Echokardiographie angewendet. Die Standard-Echokardiographie weist in der Detektion von Funktionseinschränkungen im subklinischen Bereich Limitation auf [51], sodass mittels Speckle-Tracking-

Echokardiographie (STE) die links- und rechtsventrikuläre Funktion ergänzend untersucht werden kann. Bei der STE werden Ultraschallaufnahmen des Herzens angefertigt. Dabei werden charakteristische Bildpunkte, sogenannte Speckles (englisch für Sprenkel/Fleck), ausgewählt und in aufeinanderfolgenden Bildern nachverfolgt. Auf diese Weise lässt sich die Bewegung des Myokards detailliert analysieren [51].

Der globale longitudinale Strain (GLS) dient zur Beurteilung der systolischen Funktion des Myokards [40]. Während der Auswurfphase des Herzzyklus kontrahiert das Myokard und verkürzt sich, wodurch die Ventilebene (Ebene der Herzklappen) in Richtung der Herzspitze gezogen wird [9]. Der GLS beschreibt diese longitudinale Verkürzung des Ventrikels, die der Distanzreduktion zwischen der Klappenebene und der Herzspitze entspricht. Die Verkürzung wird in Relation zur initialen Ventrikellänge gesetzt und als prozentualer Wert mit negativem Vorzeichen angegeben [116].

Zur Berechnung des GLS mittels 2D Speckle-Tracking werden standardisierte echokardiographische Schnitte benötigt: für die Bestimmung des linksventrikulären globalen longitudinalen Strains (LV GLS) der apikale Vierkammerblick (A4C), der Dreikammerblick und der Zweikammerblick und für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain (RV GLS) der rechtsventrikulär fokussierte Vierkammerblick. Aus den genannten Schnitten kann auch der free wall strain (FWS) beider Ventrikel, also rechtsventrikulärer free wall strain (RV FWS) und linksventrikulärer free wall strain (LV FWS) errechnet werden. Dieser bildet die Verkürzung der freien (dem Septum gegenüberliegenden) Wand des Ventrikels ab. Die Verkürzung des septalen Ventrikelanteils bleibt dabei unberücksichtigt.

Während der Untersuchung erfolgte ein simultanes Elektrokardiogramm (EKG), um die Herzzyklen zeitlich zuordnen und die Ultraschallsequenzen synchronisieren zu können.

Laut einer Studie beträgt der durchschnittliche RV GLS der Frau -26,7 ± 3,1 %, bei Männern -24,7 ± 2,6 % [63]. Der durchschnittliche RV FWS der Frau beträgt -31,6 ± 4,0 %, bei Männern -29,3 ± 3,4 [63].

Das 3D Speckle-Tracking ermöglicht die Berechnung aller Strainwerte aus einer einzigen Aufnahme. Derzeit findet diese Methode noch vorrangig in der Forschung Anwendung und ist noch nicht in der klinischen Routine etabliert [51].

1.6 Global Longitudinal Strain im klinischen Alltag

Sowohl für den LV GLS, als auch den RV GLS konnte gezeigt werden, dass er gut mit der Ejektionsfraktion (EF) des Herzens korreliert. Der GLS übertrifft sogar den Nutzen der EF, indem die Detektion von subklinischen Veränderungen möglich wird, auch wenn keine Veränderung der EF besteht [74, 94].

Die Bestimmung des GLS erfolgt zunehmend in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von onkologischen Patienten. Für die chemotherapeutische Behandlung von Brustkrebs, der häufigsten Tumorerkrankung der Frau, werden meist Antrazykline eingesetzt [51]. Diese Substanzen können kardiotoxische Nebenwirkungen haben. Das immer längere Überleben der Tumorerkrankung nach Erstdiagnose macht die Überwachung der schädlichen Nebenwirkungen der Chemotherapie immer relevanter [85]. Bei Untersuchungen von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass der LV GLS Hinweise auf subklinische Funktionsstörungen geben und Kardiotoxizität vorhersagen kann, bevor die Veränderung durch die EF detektiert werden kann [51, 56, 67, 72].

Auch im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des LV GLS und des RV GLS für die klinische Beurteilung der Herzinsuffizienz geeignet ist [49, 97]. Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) sind reduzierte GLS-Werte mit dem Auftreten von Komplikationen und erhöhter Mortalität assoziiert [71].

Eine weitere Einsatzmöglichkeit für den RV GLS ist die Vorhersage von Mortalität nach transluminalem Aortenklappenersatz. Der RV GLS scheint bei schweren Aortenklappenstenosen besser geeignet zu sein als der LV GLS [112]. Das könnte daran liegen, dass die Patienten mit schweren Aortenklappenstenosen oft schon sehr geringe LV GLS-Werte aufweisen. Ein noch weitgehend erhaltener RV GLS könnte für ein noch verhältnismäßig geringes irreversibles kardiales Remodeling sprechen [112]. Allerdings ist auch der LV GLS geeignet um Prognosen bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, aber normaler EF zu treffen [21].

Faktoren, welche die Funktion des rechten Ventrikels beeinflussen und damit die Messgrößen der rechtsventrikulären Funktion verändern sind in der folgenden Grafik abgebildet.

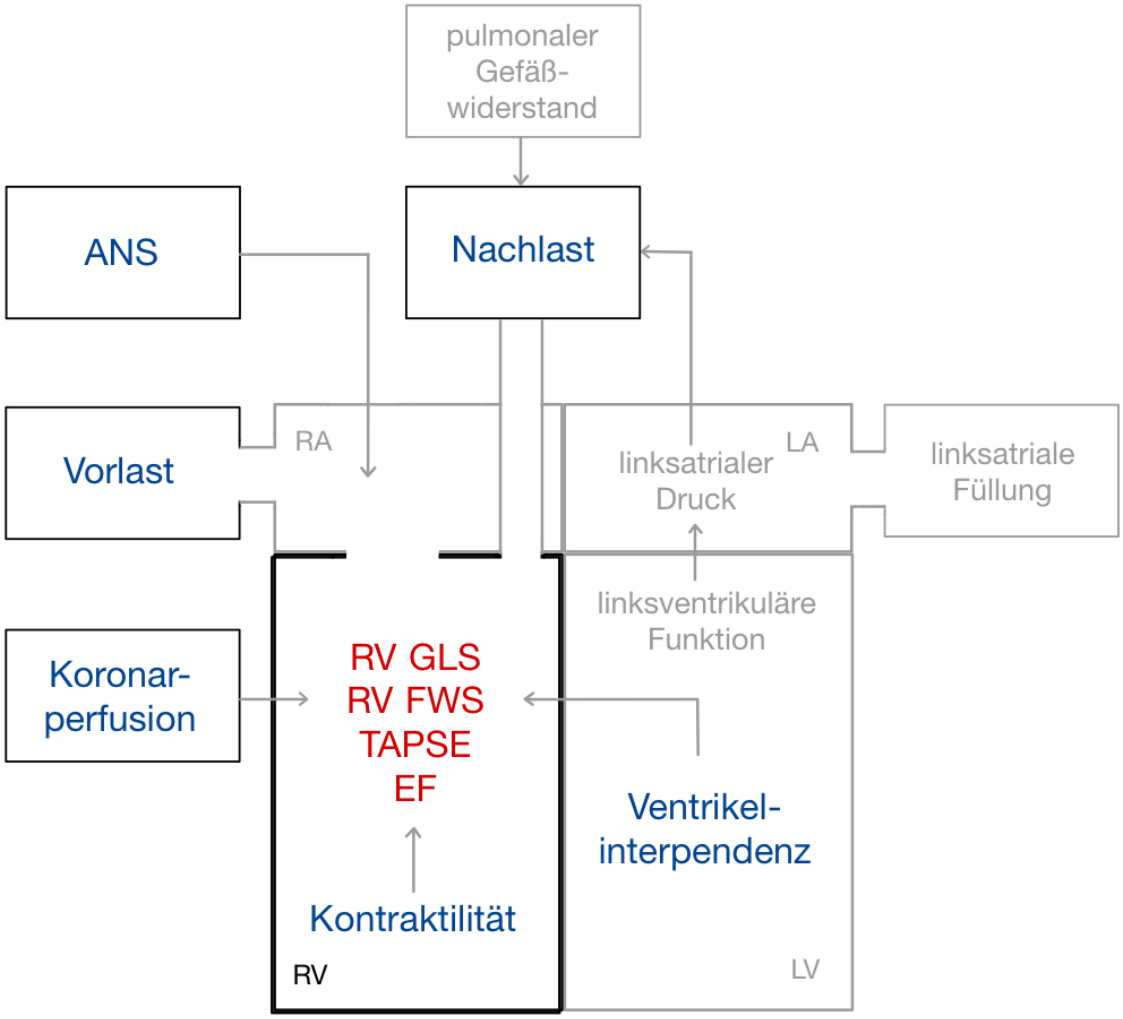


Abbildung 3 Einflussfaktoren auf die rechtsventrikuläre Funktion; ANS, autonomes Nervensystem; EF, Ejektionsfraktion; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel; RA, rechter Vorhof; RV, rechter Ventrikel; RV FWS, rechtsventrikulärer free wall strain; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; rote Schrift, in der Arbeit erhobene Messwerte; blaue Schrift, direkte Einflussfaktoren; graue Schrift, indirekte Einflussfaktoren

1.7 Global Longitudinal Strain bei COVID-19

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurde die STE sowohl bei akut Erkrankten als auch PCS-Patienten angewendet.

Bei der Untersuchung des linken Ventrikels in der Akutphase der Infektion fanden Baltodano-Arellano et al. leicht reduzierte Werte des LV GLS (-20,2 ± 2,6 % versus (vs) -21,6

± 2,4 %; p (Signifikanzwert) = 0,036) bei Probanden mit mildem Infektionsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe, während sich die EF nicht unterschied [6]. Unter hospitalisierten Patienten konnten Li et al. eine Reduktion des LV GLS auf Werte größer -21 % bei 83 % der Probanden finden, vor allem bei kritisch Erkrankten [50]. Eine weitere Studie konnte keine Unterschiede im LV GLS zwischen Patienten finden, die im weiteren Krankheitsverlauf verstarben, beziehungsweise genasen. Der durchschnittliche LV GLS aller Patienten war mit -12,9 ± 4,0 % deutlich reduziert im Vergleich zu einer gesunden Population [16]. Laut einer Metaanalyse kann bis zu einem Grenzwert von -19,7 % von einem physiologischen LV GLS gesprochen werden [117].

Im rechten Ventrikel konnten Lassen et al. mit -19,8 ± 5,9 % vs -24,2 ± 6,5 %, p = 0,004 einen signifikant schlechteren RV GLS bei hospitalisierten COVID-19-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe finden. Allerdings konnte durch Stöbe et al. keine Reduktion des RV GLS während des akuten Infektionsverlaufs im Vergleich schwer Erkrankter zu leichter Erkrankten festgestellt werden (-26,6 ± 5,9 % vs -27,5 ± 6,1 %, p = 0,76) [96]. In einer Metaanalyse konnte eine Assoziation zwischen einem reduzierten RV GLS und einer schlechten Prognose festgestellt werden. Bei einer RV GLS-Veränderung von 1 % stieg das Mortalitätsrisiko auf das 1,2-fache (p < 0,001) [110]. Nach aktueller Datenlage beträgt ein physiologischer RV GLS maximal -20 % [63].

Es wird vermutet, dass die teils nachweisbaren RV GLS-Reduktionen durch eine Nachlasterhöhung im rechten Ventrikel aufgrund der pulmonalen Entzündung und des damit verbundenen Rückstaus entstehen können [3]. Die mögliche Rechtsherzinsuffizienz führt zu einer Linksverschiebung des Septums. Damit wird der linke Ventrikel in seiner Funktion beeinträchtigt und kann insuffizient werden [3]. Des Weiteren führt Inflammation zur Destabilisierung von Plaques in Gefäßen und zu erhöhtem metabolischen Bedarf im gesamten Organismus und damit auch zu kardialem Stress [19].

Auch nach Rekonvaleszenz wurden Patienten mit COVID-19-Erkrankungen in der Vorgeschichte kardial untersucht. Eine Untersuchung an einem Kollektiv aus Probanden mit PCS (83 % mit mildem Akutverlauf) fanden sich reduzierte LV GLS Werte nur bei PCS-Patienten mit ausgeprägter Symptomatik [8]. Diese hatten überproportional häufig einen schweren Akutverlauf mit intensivmedizinischer Behandlung. Die Untersuchungen fanden mit einem Mindestabstand von drei Monaten nach der Infektion statt [8]. Eine Abhängigkeit des LV GLS von der Schwere des Verlaufs konnten auch Mahajan et al.

36 ± 4,6 Tage nach Infektion darstellen. Der LV GLS-Werte nach mildem Verlauf (-21 ± 3,4 %) waren besser als nach moderatem (-18,1 ± 6,9 %) oder schwerem Verlauf (-15,5 ± 3,1 %, p < 0,001) [53].

Baruch et al. stützen die oben genannten Ergebnisse. Sie konnten in einer Follow-Up-Untersuchung rund drei Monate nach Beendigung stationärer Therapie keine signifikante Verbesserung des LV GLS messen. Während ursprünglich 33 % Patienten durch abnormalen LV GLS auffielen, waren nach drei Monaten immer noch 25 % der Patienten im nicht-physiologischen Referenzbereich [7]. In Kontrast dazu konnte eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Studie an 47 Patienten (85 % mit mildem Verlauf) Verbesserungen der Herzfunktion im zeitlichen Verlauf zeigen. Bei der ersten Untersuchung drei Monate nach Infektion trat bei 17 % der Probanden erhöhte Stoffwechselaktivität im Myokard, ein Zeichen für Inflammation, auf. Diese Probanden hatten signifikant schlechtere EF und LV GLS. Bei der Follow-Up-Untersuchung 52 Tage nach Erstuntersuchung, konnte eine Verbesserung der EF nachgewiesen werden (55 ± 4 % vs 60 ± 4 %, p = 0,02) [30].

Während sich die meisten Arbeiten auf den linken Ventrikel beschränken, gibt es auch Studien, die den rechten Ventrikel nach einer COVID-19-Infektion untersuchen [7, 68, 69]. Entsprechend dem LV GLS konnte auch für den RV GLS und RV FWS eine Abhängigkeit von der Schwere des Infektionsverlaufs nachgewiesen werden. Der RV GLS betrug -17,3 ± 6,8 % bei Genesenen, der Wert der Kontrollgruppe war -20,4 ± 4,9 % (p = 0,042) [69]. Der RV FWS wurde auch in Abhängigkeit des Verlaufs untersucht. Dabei ergaben sich für die Subgruppen schwere Pneumonie, milde/moderate Pneumonie, keine Pneumonie und Kontrollgruppe folgende Werte (in %): -15,8 ± 7,6 vs -21,6 ± 7,6 vs -20,8 ± 7,7 vs -23,4 ± 6 (p < 0,001 jeweils) [69].

Nach einer Infektion finden sich unterschiedliche Ergebnisse zur Regeneration der kardialen Funktion im Laufe der Zeit. Baruch et al. fanden bei einem Follow-Up drei Monate nach der initialen Echokardiographie signifikante Verbesserungen des RV GLS (-23,2 ± 5 % vs -21,7 ± 4 %, p = 0,03) bei Patienten, die stationär behandelt worden waren [7]. Øvrebotten et al. dagegen führten Follow-Up-Untersuchungen drei Monate (t_1) und zwölf Monate (t_2) nach Infektion durch. Sie konnten keine signifikanten Veränderungen des RV GLS zwischen den Messzeitpunkten finden (t_1 -26,2 ± 3,9 % vs t_2 -26,5 ± 3,1 %, p = 0 ,29) [68].

1.8 Global Longitudinal Strain bei Post-COVID-Syndrom

In den oben aufgeführten Studien wird mehrfach ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Verlaufs und resultierender kardialer Einschränkung aufgezeigt [8, 69]. Weitere Studien untersuchten die kardiale Funktion bei Patienten mit PCS, konnten aber auch bei dieser Subgruppe mit persistierender Symptomatik keine eindeutigen Ergebnisse finden. Teils wurden LV GLS-Reduktionen gefunden [8, 66, 82]. Bei Baum et al. konnten ein schlechterer LV GLS allerdings nur für Patienten mit starker funktioneller Einschränkung durch PCS-Symptomatik nachgewiesen werden [8]. Roca-Fernandes et al. fanden bei einem Fünftel der Probanden Veränderungen bei MRT-Untersuchung des Herzens. Ein reduzierter LV GLS war dabei assoziiert mit verminderter Lebensqualität [82]. Ähnlich zu Øvrebotten et al. konnten auch keine Verbesserungen in der Herzfunktion im Verlauf gefunden werden [68, 82].

Gorecka et al. konnten keine kardialen Veränderungen im MRT des Herzens (inklusive LV GLS) bei der Untersuchung von PCS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden finden [24]. Dieses Ergebnis wird durch einen Vergleich von Probanden mit COVID-19-induzierter Fatigue mit Probanden ohne Fatigue nach COVID-19 unterstützt. Es konnte ebenfalls kein Unterschied des LV GLS zwischen den Gruppen gefunden werden [98]. Der durchschnittliche LV GLS der Probanden beider Gruppen lag nicht im physiologischen Bereich. Da das jedoch in der Studie von Gorecka et al. der Fall war, lassen sich diese beiden Arbeiten nur eingeschränkt vergleichen.

In einer Verlaufsstudie wurden PCS-Patienten mittels MRT untersucht. Während sich die Symptomatik im Laufe der Zeit zwischen Erstuntersuchung sechs Monate nach Infektion und Follow-Up knapp ein Jahr nach Infektion besserte, konnte keine Verbesserung des reduzierten LV GLS nachgewiesen werden [25].

Für den RV GLS fanden Vera-Pineda et al. einen signifikant schlechteren Wert bei Patienten mit persistierenden Symptomen. Ein Unterschied im LV GLS in Abhängigkeit von PCS-Symptomatik wurde nicht gefunden [103].

1.9 Spiroergometrie und Leistungsfähigkeit nach COVID-19

Bei PCS-Patienten werden vermehrt Fatigue, Dyspnoe und Leistungseinschränkung beobachtet [14, 52]. Die Spiroergometrie ist ein objektives Verfahren zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit, welches in Klink, Forschung und Leistungsdiagnostik breit eingesetzt wird [100]. Die Spiroergometrie dient der Differenzierung pulmonaler und kardiovaskulärer, sowie muskulärer und metabolischer Pathologien [32].

Die Spiroergometrie setzt sich aus Spirometrie, der Analyse von Atemgasen, und Ergometrie, der Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit, zusammen. Die Beurteilung der Atmung in Abhängigkeit von der erbrachten Leistung lässt Rückschlüsse auf das Herzkreislaufsystem und den Stoffwechsel zu. Für die Ergometrie werden zum Beispiel Fahrradergometer, Handkurbelergometer oder Ruderergometer verwendet, an denen der Proband eine ansteigende Leistung erbringen muss. Parallel dazu wird die ausgeatmete Luft über eine luftdicht sitzende Maske abgeführt und ausgewertet [43].

Eine zentrale Messgröße der Spiroergometrie ist die Sauerstoffaufnahme (VO_2). Zur Verrichtung von Arbeit in der Muskulatur wird Energie benötigt. Die Energiebereitstellung erfolgt unter Zuhilfenahme von Sauerstoff, welcher über die Lunge und das Herzkreislaufsystem der arbeitenden Muskulatur zugeführt wird. Die VO_2 entspricht dem Anteil der resorbierten Sauerstoffmenge an der insgesamt eingeatmeten Sauerstoffmenge. Bestimmt wird sie aus der Differenz der Sauerstoffkonzentration der eingeatmeten Luft und der Sauerstoffkonzentration der ausgeatmeten Luft. Während die verrichtete Arbeit in Watt angegeben wird, wird die biologische Leistung mithilfe der VO_2 ausgedrückt. Im aeroben Bereich, also dem Bereich in dem die Muskulatur ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden kann, verhält sich die VO_2 linear zur Leistung [44]. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) gilt in der Sportmedizin als der geeignetste Wert zur Angabe der kardiorespiratorischen Ausdauer [111].

Im klinischen Alltag wird die Spiroergometrie eingesetzt, um ausreichende körperliche Verfassung für operative Eingriffe, sowie Prognosen zu bestimmen [35, 62, 64].

Auch in PCS-Studien wird die Spiroergometrie eingesetzt um Einschränkungen des kardiovaskulären Systems und der Lunge zu untersuchen [105, 106]. In einer Metaanalyse aus 9 Studien mit Spiroergometrien 3 bis 18 Monate nach einer Infektion konnte eine Reduktion der VO_{2max} um 4,9 ml/kg/min ($p < 0,001$) bei Probanden mit persistierender

Symptomatik im Vergleich mit Probanden ohne Symptome nach Infektion nachgewiesen werden [18]. Potentielle Gründe für die Leistungseinschränkung sind veränderte autonome Funktionen, wie Herzfrequenzveränderungen oder dysfunktionale Atemmuster, sowie endotheliale Dysfunktionen, muskuläre und mitochondriale Pathologien [18].
Eine Leistungseinschränkung oder Belastungsintoleranz muss aber nicht zwangsläufig mit verminderter maximaler Sauerstoffaufnahme und Leistungsfähigkeit assoziiert sein [102]. Im Probandenkollektiv von van Voorthuizen et al. wurde 99 % der vorhergesagten VO_{2max} erreicht, obwohl die Probanden unter persistierenden Symptomen wie belastungsabhängiger Atemnot oder Belastungsintoleranz litten. Auch in dieser Arbeit wurde vermutet, dass eine dysregulierte Atmung ursächlich für die Symptomatik sein könnte [102].
Des Weiteren kann die Spiroergometrie hinzugezogen werden, um organische Ursachen für kardiopulmonale Einschränkungen, wie zum Beispiel thromboembolische Geschehen und ischämische oder nicht-ischämische Herzerkrankungen von COVID-19-Folgen zu unterscheiden [38].

1.10 Global Longitudinal Strain und Leistungseinschränkung

Wie der GLS mit Leistungsfähigkeit zusammenhängt, wurde bereits für Herzinsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz und ischämischer Herzkrankheit untersucht. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz korreliert der LV GLS mit der maximalen Sauerstoffaufnahme [31]. Des Weiteren kann bei Patienten mit reduzierter oder erhaltener EF der LV GLS eingeschränkte Belastbarkeit vorhersagen [31]. Bei ischämischer Herzkrankheit und Mitralklappeninsuffizienz ist es ebenfalls möglich mithilfe des LV GLS Vorhersagen über die Belastbarkeit zu treffen [57, 120].
Der GLS und eine Leistungseinschränkung nach einer COVID-19-Infektion wurde durch Shimoni et al. untersucht. Probanden mit persistierender Symptomatik nach einer Infektion wurden mit nicht infizierten Kontrollprobanden verglichen. Der LV GLS und RV GLS waren bei PCS-Patienten reduziert. Probanden mit LV GLS < -20% waren leistungsfähiger als solche mit LV GLS > -20 %. Es konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter LV GLS mit reduzierter Leistungsfähigkeit assoziiert ist [90]. Für den RV GLS konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zur Leistungsfähigkeit gefunden werden [90].

Das Ergebnis der oben genannten Studie konnte bei der Untersuchung von Athleten nach COVID-19 nicht reproduziert werden. Zwischen LV GLS und Leistungsparametern der Spiroergometrie konnte keine Korrelation gefunden werden [87].

1.11 Fragestellung

Das PCS ist eine neuartige Erkrankung mit weltweiter Verbreitung. Für den einzelnen Betroffenen kann das PCS von leichten Ausprägungen bis hin zu fulminanten Verläufen mit dauerhafter Arbeitsunfähigkeit, chronischer Erschöpfung und diversen weiteren Symptomen einhergehen und so zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität führen. Allerdings sind die Auslöser, Pathomechanismen, Risikofaktoren und Verläufe noch nicht ausreichend bekannt.
Die dauerhafte Leistungsminderung weist auch auf kardiopulmonale Einschränkungen hin [18]. Die vielen wissenschaftlichen Arbeiten, welche sich mit den kardialen Auswirkungen des PCS beschäftigen, beziehen sich zumeist auf den linken Ventrikel. Der rechte Ventrikel ist bisher unterrepräsentiert oder zumindest nicht in der Ausführlichkeit examiniert worden. Zudem wurden in meisten Studien vor allem Probanden kurz nach der akuten Infektion untersucht, sodass Langzeitdaten bisher fehlen.
Diese Arbeit zur soll untersuchen, ob eine geringere rechtsventrikuläre Funktion bei einem Teil der Probanden vorliegt. Dazu werden folgende Hypothesen untersucht:

1 Der RV GLS und RV FWS sind in der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG, Fallgruppe) im Vergleich zur Kontrollgruppe (CON) reduziert.

2 Probanden mit RV GLS-Reduktion haben häufiger kardiopulmonale Symptome (Dyspnoe, Thoraxschmerz) im Vergleich zu Probanden ohne RV GLS-Reduktion.

3a Es besteht ein Zusammenhang zwischen RV GLS und VO_{2max}.

3b Probanden mit RV GLS-Reduktion haben eine geringere VO_{2max} im Vergleich zu Probanden ohne RV GLS-Reduktion.

3c Es besteht ein Zusammenhang zwischen GLS und VO_{2max} in Probanden mit RV GLS-Reduktion.

4 Es besteht ein Zusammenhang zwischen Brustschmerz, Dyspnoe, Vorhofgröße, VO_{2max} und klassiertem RV GLS bei Bildung von vier Gruppen (Quartilen).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die untersuchten Probanden wurden im Rahmen der landesweiten Studie „Epidemiologische und klinische Charakterisierung eines neuen Krankheitsbildes und Entwicklung einer Grundlage für therapeutische Interventionen - Baden-Württembergische Long-COVID-Studie“ (epidemiologische Long-COVID-Studie (EPILOC)) einbestellt.

Die Studie bestand aus zwei Phasen. In der ersten Phase wurde eine nicht-interventionelle Querschnittserhebung durchgeführt. Dabei wurden ehemals SARS-CoV-2-Infizierte aufgefordert, Fragebögen auszufüllen. In der danach folgenden Phase 2 wurde mit ausgewählten Probanden aus Phase 1 eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Phase 1: Zwischen Juli und September 2021 wurden über die Gesundheitsämter der Städte Freiburg, Tübingen, Heidelberg und Ulm 50.457 Fragebögen an Personen mit SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum Oktober 2020 bis März 2021 verschickt. Mithilfe des Fragebogens wurden demographische Parameter, Infektionssymptome, Impfstatus, Fatigue, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit erhoben.

Phase 2: Aus den beantworteten Fragebögen wurden zwei Probandengruppen gebildet: Patienten mit Verdacht auf PCS und Kontrollprobanden ohne entsprechende Beschwerden. Alle Teilnehmer erklärten ihr Einverständnis zur Teilnahme und Untersuchung ihrer Daten schriftlich. Die Studie lag der Ethikkommission der Universität Freiburg unter der Antrag-Nr. 21-1484_1, der Universität Heidelberg unter der Antrag-Nr. S-846/2021, der Universität Tübingen unter der Antrag-Nr. 845/2021BO2 und der Universität Ulm unter der Antrag-Nr. 337/21 vor. Sie folgt der Deklaration von Helsinki.

2.1.1 Fallkohorte mit Verdacht auf Post-COVID-Syndrom

Qualifizierend für die Zuordnung in die Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) war die Angabe von Einschränkungen des subjektiven Gesundheitsstandes oder der Arbeitsfähigkeit im Fragebogen aus Phase 1. Im Fragebogen war der subjektive Gesundheitszustand nach der Infektion im Verhältnis zum Gesundheitszustand vor

Infektion abgefragt worden. Wenn Probanden angaben, ihre Gesundheit habe zum Zeitpunkt der Fragebogenaktion < 80 % im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Infektion entsprochen, wurden sie der PCSG zugeordnet. Eine für die PCSG qualifizierende Arbeitsunfähigkeit lag dann vor, wenn eine mindestens 6-monatige Arbeitsunfähigkeit vorgelegen hatte. Aus den Probanden, auf die dieses Kriterium zutraf, wurden die Probanden für die Untersuchungen zufällig ausgewählt. Eingeschlossen wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 65 Jahren mit gesichert positivem polymerase chain reaction (PCR)-Test. Dieser musste zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens sechs Monate zurückliegen.

2.1.2 Gesunde Kontrollkohorte

Als Kontrollkohorte (CON) wurden Probanden gewählt, die ebenfalls mit SARS-CoV-2 infiziert waren, aber nicht mehr unter protrahierten Symptomen litten. Sie wurden nach Geschlecht und Alter (10-Jahresgruppen) mit der PCSG entsprechend gematcht. Die individuelle Auswahl erfolgte zufällig. Die CON wurde im Verhältnis von 1:2 zu den Fällen einbestellt.

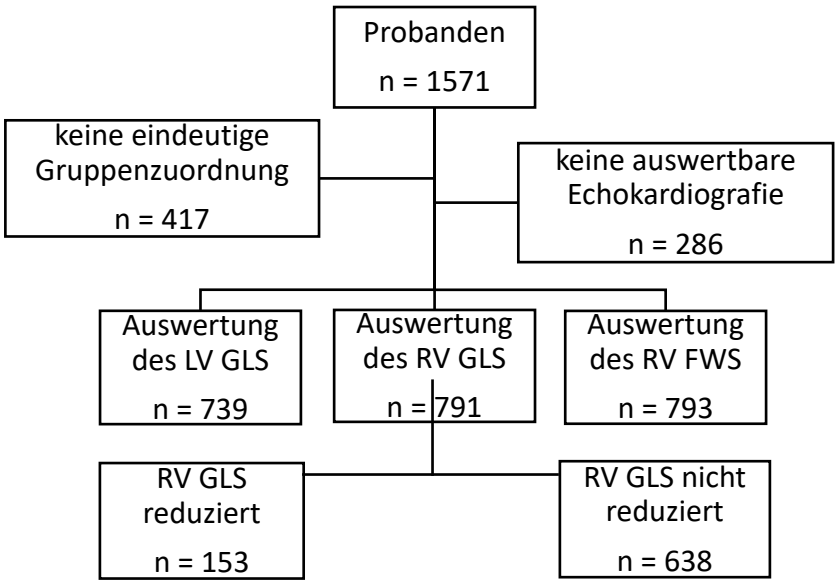


Abbildung 4 Anzahl der Probanden; LV GLS, linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain; n, Anzahl; RV FWS, rechtsventrikulärer free wall strain; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Abbildung 4 zeigt den Ablauf der Auswertungen. Von 1571 Probanden, die untersucht wurden, konnten 417 nicht eindeutig in die PCSG oder die CON zugeordnet werden. Somit verblieben 1154 Probanden. Bei 286 Probanden war die Echokardiographie nicht möglich oder die Resultate nicht auswertbar. In der anschließenden Auswertung mit der Auswertungssoftware Philips Workspace konnten Strain-Werte für 739 linke Ventrikel und 791 rechte Ventrikel berechnet werden. Für die weitere Auswertung wurde der RV GLS in reduziert und nicht reduziert unterteilt (s. unten).

2.2 Untersuchungen

2.2.1 Allgemeine Diagnostik

Alter und Geschlecht der Probanden wurde den Daten des Gesundheitsamtes entnommen. Die Körpergröße wurde mithilfe eines Stadiometers bestimmt. Gewicht und body mass index (BMI) wurden durch bioelektrische Impendanzanalyse mit dem Gerät Inbody 770 (InBody Europe B.V., Eschborn, Deutschland) ermittelt. Eine Herzfrequenzmessung erfolgte mittels 12-Kanal-EKG (AMEDTEC ECG pro CardioPart 12 Blue, Amedtec Medizintechnik Aue GmbH, Schneeberger Straße 5, 08280 Aue, Deutschland). Der Blutdruck wurde durch auskultatorische Blutdruckmessung am Oberarm des Patienten ermittelt. Es erfolgte ein Anamnesegespräch, eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme. Anamnestisch wurden unter anderem kardiale Symptome (Brustschmerzen) und pulmonale Symptome (pfeifende oder keuchende Atmung und Kurzatmigkeit) erhoben. Zur Evaluation von Dyspnoe wurde der modified medical research council (mMRC)-Score genutzt. Der mMRC-Score ist ein Score zur Erhebung der Schwere von Atemnot. Die Skala reicht von 0 (entsprechend Atemnot bei schwerer körperlicher Belastung) bis IV (entsprechend Atemnot beim Be- und Entkleiden).

2.2.2 Echokardiografie

Alle Probanden mit ausreichend guten Ultraschallbedingungen, wurden echokardiographisch untersucht. In den jeweiligen Untersuchungszentren wurden

verschiedene Ultraschallsysteme verwendet (Ulm: EPIQ Elite (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland), Freiburg: EPIQ 7c (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland), Heidelberg: Vivid E95 (GE Healthcare GmbH, Solingen Deutschland), Tübingen: Affiniti CVx (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland)).

Die Echokardiographie erfolgte vor der Spiroergometrie entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der European Association of Cardiovascular Imaging [29, 47, 75, 104]. Parallel zur Echokardiografie wurde ein EKG abgeleitet. Echokardiografisch wurden erhoben: Herzgröße und Wanddicken, enddiastolisches Volumen (EDV) im Vier- und Zweikammerblick, endsystolisches Volumen (ESV) im Vier- und Zweikammerblick, EF nach Simpson im Vier- und Zweikammerblick.

Zusätzlich zu den oben genannten Messungen wurde die Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels (tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)), der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP), die maximale Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TV_{max}) und der rechtsventrikuläre Durchmesser (basal, medial und längs) erfasst.

Für die diastolische Funktion wurde folgendes erhoben: die maximale Geschwindigkeit der E-Welle und A-Welle ($V_{max}E$, $V_{max}A$), das Geschwindigkeitsverhältnis der E- zur A-Welle (E/A Ratio), die E-Wellengeschwindigkeit bei lateraler und medialer Messung (E'l, E'm) und diese im Verhältnis zur E-Welle (E/E'l Ratio; E/E'm Ratio) und die Dezelerationszeit (DecTime).

2.2.3 Strain-Analyse

Zur GLS-Analyse wurde das Auswertungsprogramm Ultrasound Workspace (Philips GmbH, Hamburg, Germany) genutzt. Es wurden der RV GLS, der LV GLS und der RV FWS bestimmt. Im apikalen Vier-, Zwei-, und Dreikammerblick wurde eine automatische Myokardgrenzenerkennung (AutoStrain) eingesetzt, welche manuell korrigiert wurde. Aus der Summe dieser drei Bilder wurde dann der LV GLS durch das Programm bestimmt. Für den RV GLS und RV FWS wurde der RV fokussierte Vierkammerblick genutzt [5, 22]. Der RV FWS wird aus drei Segmenten, die die freie Wand des rechten Ventrikels abbilden berechnet und lässt somit keine Aussage über die septalen Anteile des rechtsventrikulären Myokards zu. Der RV GLS wird aus je drei Segmenten der freien Wand und drei Segmenten des septalen Myokards des rechten Ventrikels bestimmt.

Die Auswertung des RV GLS, LV GLS und RV FWS erfolgte durch zwei verblindete Untersucher. Um Intrarater-Reliabilität zu ermitteln, wurden 20 Echokardiographien durch den Untersucher erneut ausgewertet. Die Vergleichbarkeit wurde mithilfe des intraclass correlation coefficient bewertet. Dieser betrug für den LV GLS 0,94 (0,78; 0,97) und für den RV GLS 0,73 (0,47; 0,87). Die Intraraterreabilität ist für den LV GLS mit exzellent und für den RV GLS mit gut zu bewerten [13].

Als Reduktion im RV GLS wurden Werte größer -20 % definiert, der RV FWS galt ab -22,5 % als reduziert. Diesen Grenzen wurde eine Studie von Muraru et al. zugrunde gelegt, in der mithilfe von gesunden Probanden Referenzwerte festgelegt wurden [63]. Der Grenzwert für einen physiologischen LV GLS wurde in einer Metaanalyse aus 24 Studien auf -19,7 % bestimmt [117].

2.2.4 Spiroergometrie

Alle Patienten, die körperlich dazu in der Lage waren, absolvierten eine Spiroergometrie. Bei Verdacht auf Infekt, orthopädischen Beschwerden, wie zum Beispiel Knieschmerzen oder vorbekannter post exertional malaise (PEM) wurde auf die Spiroergometrie verzichtet.

Genutzt wurde ein Fahrradergometer (Corival cpet, LODE B.V., Groningen, Niederlande), sowie das Ergospirometer Ergostik (Geratherm Respiratory, Bad Kissing, Deutschland). Es wurde ein Rampenprotokoll gefahren, dessen Steilheit vom Untersucher an die vermutete Leistungsfähigkeit des Probanden angepasst wurde. Grundlage für die Einschätzung waren das Alter, das Gewicht, das Geschlecht und der vermutete Fitnesszustand des Probanden. Der Rampe ging ein zweiminütiges „Unloaded pedaling“ ohne Last voraus. Ziel der Untersuchung war es, bis zur totalen Erschöpfung zu fahren. Diese sollte zwischen 8 und 12 Minuten nach Beginn der Rampe erfolgen [108]. Die Auswertung erfolgte gemäß der Empfehlungen der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation und der American Heart Association [27]. Aus dieser Untersuchung wurden die VO_{2max} und die maximale Leistung ($Power_{max}$) bestimmt.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics, Version 29 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Die Grafiken wurden mit GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Boston, USA) erstellt. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert ≤ 0,05 definiert. Unter der Annahme einer normalverteilten Stichprobe bei großer Fallzahl wurden Unterschiede zwischen den Gruppen mittels des t-Tests geprüft. Korrelation zwischen GLS-Reduktion und Dyspnoe/Brustschmerz, sowie zwischen klassiertem RV GLS und Dyspnoe, Brustschmerz und VO_{2max} (klassiert nach Weber) wurde mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Für die Untersuchung der Vorhofgröße in Abhängigkeit vom klassierten RV GLS wurde eine Varianzanalyse verwendet. Ein Zusammenhang zwischen VO_{2max} und RV GLS wurde mittels Pearson-Korrelation überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Es wurden n = 1571 Probanden durchschnittlich 17 ± 3,1 Monate nach einer COVID-19-Infektion untersucht. Davon konnten n = 417 nicht in die Analyse eingeschlossen werden, da sie keiner der beiden Gruppen eindeutig zugeordnet werden konnten (siehe Abbildung 4). Dies war der Fall, wenn Probanden aus der PCS-Kohorte zum Untersuchungstermin keine Symptome mehr aufwiesen oder Probanden der CON neue infektionsbezogene Symptome aufwiesen. Die PCSG setzte sich aus 679 Probanden (58,8 %), die CON aus 475 Probanden (41,1 %) zusammen. In der PCSG betrug der Anteil der weiblichen Probanden 65,7 %, in der CON 66,1 %. Das durchschnittliche Alter in der PCSG betrug 48,9 ± 12,1 Jahre, in der CON 48,2 ± 12,5 Jahre ($t = -0,941$, $p = 0,347$).

Eine kardiovaskuläre Erkrankung vor der Infektion war bei 161 Probanden der PCSG (23,9 %) und 57 Probanden der CON (12,0 %) bekannt ($p < 0,001$). Die Inzidenz stieg nach der Infektion in der PCSG um 9,2 %, in der CON um 1,9 %. 285 Probanden gaben an, eine kardiale Medikation einzunehmen. In der PCSG war die Auftretenshäufigkeit mit 31,2 % signifikant höher als in der CON (15,4 %, $p < 0,001$). Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (4,4 % vs 1,1 %, $p = 0,002$) und Nikotinabusus (8 % vs 4,2 %, $p < 0,001$) waren in der PSCG häufiger als in der CON. Ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen PCSG und CON (3 kg/m^2 höher in der CON) konnte beim BMI festgestellt werden ($p < 0,001$).

Außerdem wurde ein signifikanter Unterschied des diastolischen Blutdrucks gefunden (PCSG: 80,7 ± 9,8 mmHg, CON: 79,5 ± 9,5 mmHg; $p = 0,033$). Der systolische Blutdruck ($t = -1,132$, $p = 0,258$), die Herzfrequenz ($t = -1,776$, $p = 0,076$), der basale Durchmesser des rechten Ventrikels (RV D1) ($t = 1,465$, $p = 0,143$), der mediale Durchmesser des rechten Ventrikels (RV D2) ($t = 0,858$, $p = 0,391$) und der Längsdurchmesser des rechten Ventrikels (RV D3) ($t = 0,088$, $p = 0,930$) unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 2 Anthropometrische Daten der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) und Kontrollgruppe (CON); BMI, body mass index; df, Freiheitsgrade; F, Anzahl weiblicher Probanden; M, Anzahl männlicher Probanden; MW, Mittelwert; p, Signifikanzwert; RV D1, basaler Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D2, medialer Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D3, Längsdurchmesser des rechten Ventrikels; SD, Standardabweichung; t, t-Wert

Parameter	PCSG (n = 679) MW ± SD	CON (n = 475) MW ± SD	t	df	p
Geschlecht	M: 233, F: 446	M: 161, F: 314	0,022	1	0,882
Alter (Jahre)	48,9 ± 12,1	48,2 ± 12,5	-0,941	1152	0,347
BMI (kg/m^2)	28,0 ± 6,3	25,0 ± 4,5	-9,381	1148	< 0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	129,0 ± 15,8	127,9 ± 16,4	-1,132	1147	0,258
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80,7 ± 9,8	79,5 ± 9,5	-2,132	1147	0,033
Herzfrequenz (/min)	68,3 ± 11,1	67,1 ± 11,4	-1,776	1150	0,076
RV D1 (mm)	31,7 ± 4,7	32,0 ± 4,4	1,465	777	0,143
RV D2 (mm)	22,8 ± 4,9	23,2 ± 4,5	0,858	639	0,391
RV D3 (mm)	62,2 ± 25,2	62,4 ± 21,9	0,088	626	0,930

Bei den in der Echokardiographie erhobenen Werten konnte bei sechs Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Die Dicke des interventrikulären Septums war in der PCSG erhöht (9,10 ± 1,72 mm vs 8,73 ± 1,42 mm, p < 0.001). Das enddiastolische Volumen nach Simpson im Zweikammerblick war in der PCSG auf 86,24 ± 24,23 ml (CON: 90,73 ± 25,07 mm) reduziert (p = 0,006). Die Geschwindigkeit der E-Welle (72,88 ± 14,63 cm/s vs 74,46 ± 17,59 cm/s; p = 0,015) und der A-Welle (67,06 ± 16,68 cm/s vs 63,38 ± 15,96 cm/s; p < 0,001) waren in der PCSG geringer. Ebenso wurden geringere Geschwindigkeiten für die E‘-Welle an der Mitralklappe septal (9,42 ± 3,77 cm/s vs 10,36 ± 3,19 cm/s; p < 0,001) und lateral

(11,96 ± 3,82 cm/s vs 13,07 ± 4,13 cm/s; p < 0,001) gemessen. Bei allen weiteren erhobenen Werten wurde kein signifikanter Unterschied gefunden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Echokardiographische Parameter der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) und Kontrollgruppe (CON); A2C, apikaler Zweikammerblick; A4C, apikaler Vierkammerblick; df, Freiheitsgrade; EDD, enddiastolischer Durchmesser; EDV, enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESD, endsystolischer Durchmesser; ESV, endsystolisches Volumen; IVST, interventrikuläre Septaldicke enddiastolisch; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel; MW, Mittelwert; p, Signifikanzwert; Kontrollgruppe; PWT, Hinterwanddicke enddiastolisch; RA, rechter Vorhof; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; SD, Standardabweichung, t, t-Wert

Parameter	PCSG (n = 679) MW ± SD	CON (n = 475) MW ± SD	t	df	p
LV IVST (mm)	9,10 ± 1,72	8,73 ± 1,42	3,710	995	< 0,001
LV EDD (mm)	47,38 ± 5,29	47,04 ± 5,30	1,009	1026	0,157
LV ESD (mm)	31,02 ± 4,68	31,07 ± 4,71	-0,143	1021	0,443
LV PWT (mm)	8,59 ± 1,47	8,26 ± 1,19	4,011	1003	0,887
LA (mm)	34,87 ± 5,11	34,36 ± 5,29	1,536	1021	0,062
Aortenwurzel (mm)	30,00 ± 4,45	29,63 ± 4,78	1,278	1027	0,101
LA (planimetrisch A4C) (cm^2)	15,02 ± 3,46	15,20 ± 3,58	-0,736	788	0,231
RA (planimetrisch A4C) (cm^2)	13,05 ± 3,19	13,26 ± 2,77	-0,978	780	0,164
TAPSE (mm)	24,73 ± 4,23	24,96 ± 3,97	-0,883	1014	0,189
EF (Simpson A4C) (%)	60,05 ± 5,78	60,52 ± 5,61	-1,267	1003	0,103
ESV (Simpson A4C) (ml)	37,84 ± 13,11	37,50 ± 13,28	0,356	775	0,361
EDV (Simpson A4C) (ml)	94,52 ± 26,82	94,27 ± 24,65	0,129	774	0,449
EF (Simpson A2C) (%)	61,83 ± 6,49	62,52 ± 6,01	-1,496	763	0,068
ESV (Simpson A2C) (ml)	33,60 ± 11,82	34,58 ± 12,35	-1,108	763	0,134

Fortsetzung **Tabelle 3**

Parameter	PCSG (n = 679) MW ± SD	CON (n = 475) MW ± SD	t	df	p
E‘ LV Mitral annulus septal (cm/s)	9,42 ± 3,77	10,36 ± 3,19	-3,723	794	< 0,001
E‘ LV Mitral annulus lateral (cm/s)	11,96 ± 3,82	13,07 ± 4,13	-3,887	792	< 0,001

Zudem erfolgte ein Vergleich der Probanden, bei denen eine ausgewertete Echokardiografie vorlag, mit Probanden ohne vorliegende Echokardiografie in der jeweiligen Gruppe. In der CON zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, in der PCSG hatten die Patienten ohne auswertbare Echokardiografie jedoch einen signifikant höheren BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck.

Tabelle 4 Vergleich der Probanden der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) mit und ohne auswertbare Echokardiografie; BMI, body mass index; df, Freiheitsgrade; F, Anzahl weiblicher Probanden; M, Anzahl männlicher Probanden; MW, Mittelwert; p, Signifikanzwert; RV D1, basaler Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D2, medialer Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D3, Längsdurchmesser des rechten Ventrikels; SD, Standardabweichung; t, t-Wert

PCSG	mit Echokardiografie MW ± SD	ohne Echokardiografie MW ± SD	t	df	p
Anzahl	452	227			
Alter (Jahre)	48,5 ± 12,2	49,6 ± 11,9	1,141	677	0,127
BMI (kg/m^2)	27,1 ± 5,7	29,6 ± 6,9	5,220	675	< 0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	127,4 ± 14,9	132,1 ± 17,1	3,680	675	< 0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80,1 ± 9,2	82,0 ± 10,8	2,419	675	0,008
Herzfrequenz (/min)	68,2 ± 10,8	68,3 ± 11,8	0,132	676	0,447

Tabelle 5 Vergleich der Probanden der Kontrollgruppe (CON) mit und ohne auswertbare Echokardiografie; BMI, body mass index; df, Freiheitsgrade; F, Anzahl weiblicher Probanden; M, Anzahl männlicher Probanden; MW, Mittelwert; p, Signifikanzwert; RV D1, basaler Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D2, medialer Durchmesser des rechten Ventrikels; RV D3, Längsdurchmesser des rechten Ventrikels; SD, Standardabweichung; t, t-Wert

CON	mit Echokardiografie MW ± SD	ohne Echokardiografie MW ± SD	t	df	p
Anzahl	339	136			
Alter (Jahre)	47,6 ± 12,6	49,5 ± 12,2	1,476	473	0,07
BMI (kg/m^2)	25,0 ± 4,3	25,2 ± 4,9	0,552	472	0,291
Systolischer Blutdruck (mmHg)	127,7 ± 16,6	128,5 ± 15,9	0,496	470	0,310
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79,5 ± 9,4	79,5 ± 9,7	0,047	470	0,481
Herzfrequenz (/min)	67,1 ± 11,4	66,9 ± 11,3	0,223	472	0,412

3.2 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Bei Untersuchung des RV GLS ergaben sich für die PCSG ein Mittelwert von -23,16 ± 3,93 % und für die CON ein Mittelwert von -23,30 ± 3,75 %. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (t (789) = -0,510, p = 0,305). Für den RV FWS lag der Mittelwert der PCSG bei -27,29 ± 4,73 % und in der CON bei -27,57 ± 4,65 %. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden (t (791) = -0,824, p = 0,205) (siehe Abbildung 5).

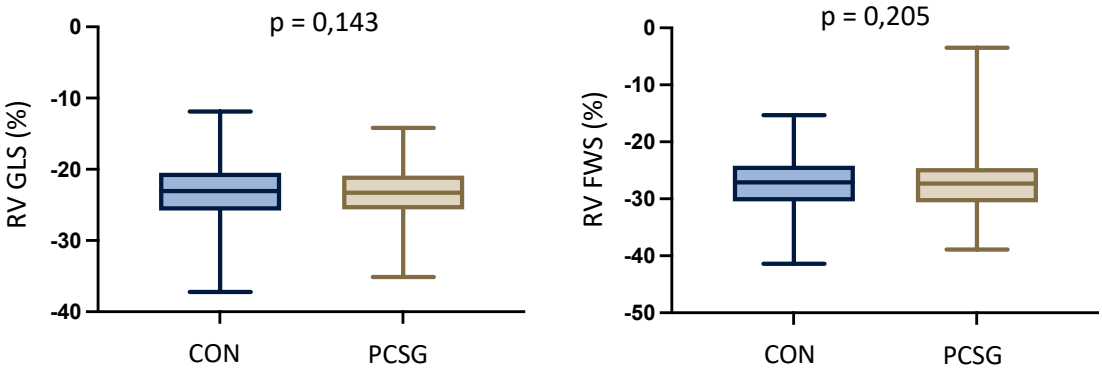


Abbildung 5 RV GLS und RV FWS der PCSG (n = 679) und CON (n = 475), die Boxen zeigen Mittelwerte und Interquartilabstand, die Whisker entsprechen Minima und Maxima; CON, Kontrollgruppe; p, Signifikanzwert; PCSG, Post-COVID-Syndrom-Gruppe; RV FWS, rechtsventrikulärer free wall strain; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

3.3 Kardiopulmonale Symptomatik

Zur Untersuchung der zweiten Hypothese wurden Probanden mit Reduktion der RV GLS in Hinblick auf kardiopulmonale Symptome betrachtet.

Die häufigsten Symptome in der PCSG waren Konzentrationsstörungen (84,39 %), rasche körperliche Erschöpfung (82,18 %), Gedächtnisstörungen (77,32 %) und Kurzatmigkeit (75,11 %). In der CON am häufigsten erhoben wurden Schlafstörungen (9,05 %), Kopfschmerzen (6,11 %) und Gedächtnisstörungen (5,68 %). In der PCSG gaben 72,89 % der Probanden Dyspnoe an, in der CON 9,68 %. Brustschmerzen traten in den beiden Gruppen jeweils gleich häufig auf.

Alle untersuchten Symptome traten in der CON seltener auf. In Tabelle 4 sind alle erfragten Symptome und deren Häufigkeiten aufgelistet.

Tabelle 6 Häufigkeit von Symptomen in der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) und Kontrollgruppe (CON); p, Signifikanzwert; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat

Symptom	Häufigkeit in PCSG (n = 679)	Häufigkeit in CON (n = 475)	ϕ	χ^2	p
Haarausfall	142 (20,91 %)	15 (3,16 %)	0,255	74,959	< 0,001
Kopfschmerzen	363 (53,46 %)	29 (6,11 %)	0,492	279,430	< 0,001
Bewusstseinsstörungen/ Verwirrtheit	112 (16,49 %)	0 (0,00 %)	0,276	87,631	< 0,001
Konzentrationsstörungen	573 (84,39 %)	22 (4,63 %)	0,785	711,837	< 0,001
Gedächtnisstörungen	525 (77,32 %)	27 (5,68 %)	0,706	574,763	< 0,001
Angstzustände	207 (30,49 %)	5 (1,05 %)	0,375	162,488	< 0,001
Depressive Verstimmung	322 (47,42 %)	22 (4,63 %)	0,460	244,587	< 0,001
Schwindel	275 (40,50 %)	15 (3,16 %)	0,424	207,144	< 0,001
Geruchsstörungen	228 (33,58 %)	16 (3,37 %)	0,364	152,985	< 0,001
Geschmacksstörungen	181 (26,66 %)	10 (2,11 %)	0,325	121,974	< 0,001
Husten	160 (23,56 %)	18 (3,79 %)	0,269	83,775	< 0,001
Heiserkeit	114 (21,21 %)	11 (2,32 %)	0,229	60,617	< 0,001
Halsschmerzen/-kratzen	122 (17,97 %)	9 (1,89 %)	0,249	71,748	< 0,001
Pfeifende oder keuchende Atmung	159 (23,42 %)	0 (0,00 %)	0,334	129,004	< 0,001
Kurzatmigkeit	510 (75,11 %)	12 (2,53 %)	0,718	594,381	< 0,001
Brustschmerzen	171 (25,18 %)	10 (2,11 %)	0,312	112,566	< 0,001
Erbrechen	17 (2,50 %)	0 (0,00 %)	0,102	12,070	< 0,001
Übelkeit	82 (12,08 %)	6 (1,26 %)	0,201	46,393	< 0,001
Bauchschmerzen	134 (19,73 %)	8 (1,68 %)	0,270	84,389	< 0,001

Fortsetzung **Tabelle 6**

Symptom	Häufigkeit in PCSG (n = 679)	Häufigkeit in CON (n = 475)	ϕ	χ^2	p
Durchfall	121 (17,82 %)	9 (1,89 %)	0,248	70,912	< 0,001
Fieber	18 (2,65 %)	2 (0,42 %)	0,084	8,160	0,004
Gliederschmerzen	249 (36,67 %)	7 (1,47 %)	0,418	201,702	< 0,001
Muskelschmerzen	313 (46,10 %)	7 (1,47 %)	0,491	277,703	< 0,001
Gelenkschmerzen	303 (44,62 %)	21 (4,42 %)	0,440	221,716	< 0,001
Missempfindungen, Kribbeln an Haut oder Gliedmaßen	226 (33,28 %)	17 (3,58 %)	0,359	148,358	< 0,001
Schlafstörungen	435 (64,06 %)	43 (9,05 %)	0,550	348,588	< 0,001
Chronische Erschöpfung	478 (70,40 %)	4 (0,84 %)	0,695	557,958	< 0,001
Rasche körperliche Erschöpfung	558 (82,18 %)	10 (2,11 %)	0,788	716,986	< 0,001
Hautausschlag	47 (6,92 %)	9 (1,89 %)	0,115	15,298	< 0,001
Dyspnoe	492 (72,89 %)	46 (9,68 %)	0,624	447,363	< 0,001
Andere Symptome	161 (23,71 %)	24 (5,05 %)	0,253	74,076	< 0,001

Zur Beurteilung der Symptomatik in Abhängigkeit vom RV GLS wurden neue Gruppen gebildet. Die Probanden wurden in eine Gruppe mit reduziertem RV GLS (> -20 %) und nicht reduziertem RV GLS eingeteilt. 153 Probanden hatten einen reduzierten RV GLS, davon 94 in der PCSG (20,80 %) und 59 der CON (17,40 %). Es bestand kein signifikanter Unterschied der Auftretenshäufigkeit einer RV GLS-Reduktion zwischen PCSG und CON.

Reduktion im RV FWS auf Werte > -22,5 % traten bei 40 Probanden der CON (11,80 %) und bei 69 Probanden der PCSG (15,20 %) auf. Auch für den RV FWS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In den folgenden Tabellen sind die Häufigkeiten für die kardiovaskulär relevanten Symptome Dyspnoe und Brustschmerzen in Abhängigkeit vom RV GLS und RV FWS angegeben.

Tabelle 7 Auftreten von Dyspnoe in Abhängigkeit von RV GLS-Einschränkung; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat; %, Anteil der Probanden mit Dyspnoe an allen Probanden der jeweiligen Gruppe

	RV GLS-Einschränkung (n = 153)	Keine RV GLS-Einschränkung (n = 638)	ϕ	χ^2	p
Dyspnoe	78 (50,98 %)	267 (42,05 %)	0,710	3,997	0,046

Tabelle 8 Auftreten von Brustschmerzen in Abhängigkeit von RV GLS-Einschränkung; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat; %, Anteil der Probanden mit Brustschmerzen an allen Probanden der jeweiligen Gruppe

	RV GLS-Einschränkung (n = 153)	Keine RV GLS-Einschränkung (n = 638)	ϕ	χ^2	p
Brustschmerzen	25 (16,34 %)	100 (15,67 %)	0,007	0,041	0,839

Tabelle 9 Auftreten von Dyspnoe in Abhängigkeit von RV-FWS-Einschränkung; p, Signifikanzwert; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat; RV FWS, rechtsventrikulärer free wall strain; %, Anteil der Probanden mit Dyspnoe an allen Probanden der jeweiligen Gruppe

	RV FWS-Einschränkung (n = 153)	Keine RV FWS-Einschränkung (n = 638)	ϕ	χ^2	p
Dyspnoe	55 (50,46 %)	292 (42,88 %)	0,053	2,192	0,139

Tabelle 10 Auftreten von Brustschmerzen in Abhängigkeit von RV FWS-Einschränkung; p, Signifikanzwert; RV FWS, rechtsventrikulärer free wall strain; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat; %, Anteil der Probanden mit Brustschmerzen an allen Probanden der jeweiligen Gruppe

	RV FWS-Einschränkung (n = 153)	Keine RV FWS-Einschränkung (n = 638)	ϕ	χ^2	p
Brustschmerzen	18 (16,67 %)	108 (15,79 %)	0,007	0,037	0,848

Das Auftreten von Dyspnoe ist häufiger (50,98 % vs 42,05 %) bei Probanden mit verminderter RV GLS zu finden als in der Vergleichsgruppe (p = 0,046). In der Kohorte der Probanden mit reduziertem RV FWS konnte dagegen eine Dyspnoe nicht häufiger nachgewiesen werden als bei Probanden mit physiologischem RV FWS.

Auch bezüglich der kardiopulmonalen Symptomatik wurde ein Vergleich der Probanden mit und ohne Echokardiografie angestrebt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Brustschmerz oder Dyspnoe in Abhängigkeit von der Durchführbarkeit und Auswertbarkeit echokardiografischer Bilddaten in beiden Gruppen.

Tabelle 11 Häufigkeit von kardiopulmonalen Symptomen in der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) mit und ohne auswertbare Echokardiografie; p, Signifikanzwert; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat

PCSG	mit Echokardiografie (n = 452)	ohne Echokardiografie (n = 227)	ϕ	χ^2	p
Brustschmerz	119 (26,33 %)	52 (22,01 %)	0,037	0,938	0,333
Dyspnoe	317 (70,13 %)	175 (77,43 %)	-0,073	3,551	0,060

Tabelle 12 Häufigkeit von kardiopulmonalen Symptomen in der Kontrollgruppe (CON) mit und ohne auswertbare Echokardiografie; p, Signifikanzwert; ϕ, Phi-Koeffizient; χ^2, Chi-Quadrat

CON	mit Echokardiografie (n = 339)	ohne Echokardiografie (n = 136)	ϕ	χ^2	p
Brustschmerz	6 (1,77 %)	4 (2,94 %)	-0,037	0,646	0,422
Dyspnoe	28 (8,26 %)	18 (13,24 %)	-0,076	2,747	0,097

3.4 Leistungsfähigkeit

Die dritte Hypothese zielt auf den Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit und dem RV GLS ab. Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die VO_{2max} bestimmt. In der PCSG konnte die Spiroergometrie bei 94,26 % der Probanden durchgeführt werden, in der CON bei 97,27 %. Gründe für eine Nichtteilnahme waren beispielsweise orthopädische Beschwerden wie Knie- und Hüftschmerzen oder eine vorbekannte PEM.
In Tabelle 13 ist die VO_{2max} in den untersuchten Kohorten dargestellt. Die VO_{2max} in der CON war mit 2,27 ± 0,62 l/min signifikant höher als in der PCSG (2,00 ± 0,61 l/min, p < 0,001)

Tabelle 13 Maximale Sauerstoffaufnahme in der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) und Kontrollgruppe (CON); df, Freiheitsgrade; MW, Mittelwert; p, Signifikanzwert; SD, Standardabweichung; t, t-Wert; $VO2_{max}$, maximale Sauerstoffaufnahme

	PCSG MW ± SD (n = 640)	CON MW ± SD (n = 462)	t	df	p
VO_2max (l/min)	2,00 ± 0,61	2,27 ± 0,62	7153	1100	<0,001

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen VO_{2max} und RV GLS durchgeführt. Eine signifikante Korrelation der beiden Parameter lag nicht vor (p = 0,126).
Auch für die Gruppe der Probanden mit RV GLS-Reduktion, unabhängig von der Zuordnung zur PCSG/CON, konnte keine Korrelation zwischen VO_{2max} und RV GLS gefunden werden (p = 0,109). Die Korrelationen sind in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt.

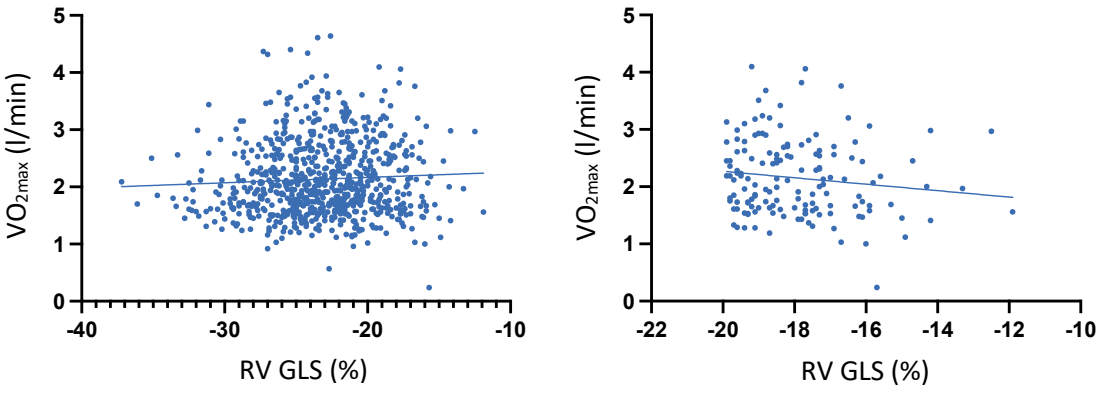


Abbildung 6 Korrelation zwischen RV GLS und VO_{2max} bei allen Probanden (links) (n = 791) und bei Probanden mit RV GLS-Reduktion (rechts) (n = 153), Linien entsprechen Korrelationsgeraden; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; VO_{2max}, maximale Sauerstoffaufnahme

Des Weiteren wurde getestet, ob die durchschnittliche VO_{2max} in der Gruppe mit RV GLS-Reduktion unter dem Durchschnitt der Gruppe ohne RV GLS-Reduktion liegt. Dies konnte nicht belegt werden (t (763) = -0,368, p = 0,357; siehe Abbildung 6). Der Mittelwert für die maximale Sauerstoffaufnahme lag für die Gruppe der Probanden mit RV GLS-Reduktion bei 2,15 l/min. Die Probanden ohne RV GLS-Reduktion kamen auf durchschnittlich 2,13 l/min.

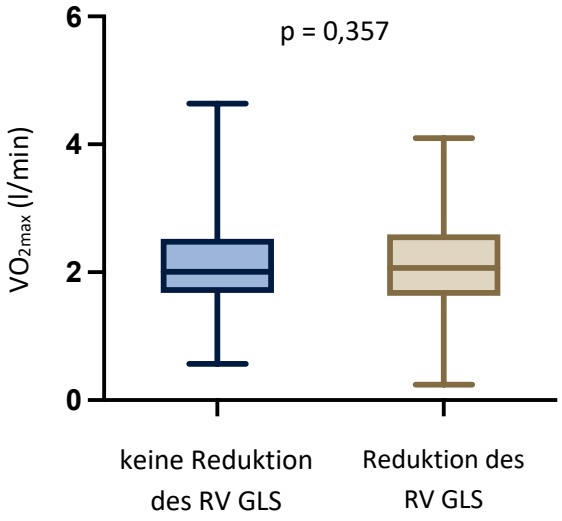


Abbildung 7 VO_{2max} bei Probanden mit (n = 153) und ohne (n = 638) Reduktion der RV GLS, Box zeigt Mittelwert und Interquartilabstand, Whisker entsprechen Minimum und Maximum; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; VO_{2max}, maximale Sauerstoffaufnahme

3.5 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain klassiert

Zur detaillierteren Untersuchung wurden die Probanden noch nach RV GLS in vier Subgruppen eingeteilt. Dazu wurden Quartile gebildet und von sehr gut bis schlecht benannt. Die niedrigsten Werte bis -25,70 % wurden in die Gruppe sehr gut eingeteilt, die Gruppe gut beinhaltete Werte bis -23,20 %. Der Grenzwert zwischen der mittleren und schlechten Gruppe war -20,60 %. In Tabelle 10 sind die charakterisierenden Daten des klassierten RV GLS ersichtlich.

Tabelle 14 RV GLS (aller Probanden, deren RV GLS erhoben wurde) klassiert in vier Klassen; n, Anzahl; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

RV GLS-Kategorie	sehr gut	gut	mittel	schlecht
n	200	198	201	192
Mittelwert	-28,13	-24,39	-21,83	-18,37
Median	-27,50	-24,40	-21,80	-18,70
Standardabweichung	2,21	0,71	0,70	1,74
Minimum	-37,20	-25,60	-23,10	-20,50
Maximum	-25,70	-23,20	-20,60	-11,90

Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen Brustschmerz, Dyspnoe, Vorhofgröße, nach Weber klassierter VO_{2max} und klassiertem RV GLS in Tabellen abgebildet.

Tabelle 15 Zusammenhang zwischen Brustschmerz und RV GLS-Kategorie (RV GLS aller Probanden, klassiert in 4 Klassen); df, Freiheitsgrade; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; t, t-Wert

RV GLS-Kategorie	sehr gut n = 200	gut n = 198	mittel n = 201	schlecht n = 192	Gesamt n = 791
kein Brustschmerz	165	169	171	161	666
Brustschmerz	35	29	30	31	125
Gesamt	200	198	201	192	791
	t		df		p
Pearson-Chi-Quadrat	0,765		3		0,858

Tabelle 16 Zusammenhang zwischen Dyspnoe und RV GLS-Kategorie (RV GLS aller Probanden, klassiert in 4 Klassen); df, Freiheitsgrade; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; t, t-Wert

RV GLS-Kategorie	sehr gut n = 200	gut n = 198	mittel n = 201	schlecht n = 192	Gesamt n = 791
keine Dyspnoe	111	114	117	101	443
Dyspnoe	87	83	84	91	345
Gesamt	198	197	201	192	788
	t		df		p
Pearson-Chi-Quadrat	1,582		3		0,668

Tabelle 17 Zusammenhang zwischen Größe des linken Vorhofes und RV GLS-Kategorie (RV GLS aller Probanden, klassiert in 4 Klassen) (Varianzanalyse); df, Freiheitsgrade; F, F-Wert; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
Zwischen den Gruppen	14,134	3	4,711	0,455	0,714
Innerhalb der Gruppen	6103,026	590	10,344		
Gesamt	6117,160	593			

Tabelle 18 Zusammenhang zwischen Größe des rechten Vorhofes und RV GLS-Kategorie (RV GLS aller Probanden, klassiert in 4 Klassen) (Varianzanalyse); df, Freiheitsgrade; F, F-Wert; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
Zwischen den Gruppen	10,511	3	3,504	0,401	0,752
Innerhalb der Gruppen	5134,596	588	8,732		
Gesamt	5145,106	591			

Tabelle 19 Zusammenhang zwischen VO_2max/kg (Weberklassifikation) und RV GLS-Kategorie (RV GLS aller Probanden, klassiert in 4 Klassen) (Varianzanalyse); df, Freiheitsgrade; p, Signifikanzwert; RV GLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; t, t-Wert; VO_2max, maximale Sauerstoffaufnahme

RV GLS-Kategorie	sehr gut n = 200	gut n = 198	mittel n = 201	schlecht n = 192	Gesamt n = 791
Weber A	165	169	166	157	657
Weber B	15	19	24	17	75
Weber C	12	6	5	8	31
Weber D	0	0	1	0	1
Weber E	0	0	0	1	1
Gesamt	192	194	196	183	765

	t	df	p
Pearson-Chi-Quadrat	12,033	12	0,443

In keiner der untersuchten statistischen Größen konnte ein signifikanter Zusammenhang zum klassierten RV GLS gesehen werden.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese klinische Studie hatte zum Ziel, valide Daten zu kardialen Folgen von einer COVID-19-Infektion in der Durchschnittsbevölkerung zu generieren. Zwischen den beiden Gruppen konnten keine Unterschiede bezüglich des RV GLS und RV FWS gefunden werden. Allerdings waren Probanden mit persistierender Symptomatik weniger leistungsfähig und litten häufiger unter Dyspnoe. Das Auftreten von Brustschmerzen wurde in den Gruppen gleich häufig beobachtet. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem RV GLS und der Symptomatik, beziehungsweise der Leistungsfähigkeit gefunden werden. Auch nach Bildung von vier RV GLS-Gruppen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen RV GLS und der Symptomatik, der Vorhofgröße und der Leistungsfähigkeit.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

COVID-19 ist eine primär respiratorische Erkrankung. Die Oxygenierungsfunktion der Lunge wird durch die Zufuhr von sauerstoffarmem Blut durch den rechten Ventrikel des Herzens gewährleistet. Im Akutstadium der Erkrankung wurden verschiedene Studien zum rechten Ventrikel durchgeführt: Kim et al. konnten in einer multizentrischen Studie mit 510 stationären Patienten zeigen, dass 35 % der Untersuchten eine Dilatation des rechten Ventrikels und 15 % eine Dysfunktion aufweisen [39]. Dabei waren sowohl die Dilatation als auch die Dysfunktion mit der Mortalität assoziiert. Für Hospitalisierte mit COVID-19-Pneumonie fanden Mahmoud-Elsayed et al. bei 41 % beziehungsweise 27 % eine rechtsventrikulären Dilatation und eine rechtsventrikulären Dysfunktion [54]. Garcia-Zamora et al. fanden zwei Monate nach einer Infektion lediglich bei 1,6 % der Probanden eine rechtsventrikulären Dilatation [23]. In der EPILOC-Studie ein Jahr nach einer Infektion konnten im Vergleich von PCSG und CON keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diametern der Ventrikel, sowie der TAPSE gefunden werden. Der unterschiedliche Zeitpunkt der Untersuchung sowie die Schwere der Erkrankung könnten hier einen Einfluss

ausüben. Die Anzahl der Studien, die Langzeitfolgen untersuchen, ist aktuell begrenzt. Dabei ist die Frage nach persistierenden Schäden für Patienten relevant.

Während in der EPILOC-Studie keine Unterschiede zwischen PCSG und CON im Hinblick auf RV GLS und RV FWS gefunden werden konnten, fanden Ingul et al. einen um 1,6 % reduzierten durchschnittlichen RV FWS bei Probanden der Fallgruppe ($p = 0{,}005$). Die Follow-Up-Untersuchung wurde nach 102 Tagen (Median) durchgeführt. Hierbei wurden Hospitalisierte mit nach Alter, Geschlecht, BMI, systolischem Blutdruck und Komorbiditäten zugeordneten gesunden Kontrollen verglichen [36]. Mit einem Abstand von drei Monaten wurden die Patienten deutlich eher nachuntersucht als in EPILOC-Studie. Dieser Fakt und der Einschluss von ausschließlich Hospitalisierten und damit schwerer Erkrankten sind mögliche Erklärungsansätze für das konträre Ergebnis. In der EPILOC-Studie hatten nur rund 25 % der Untersuchten eine kardiovaskuläre Anamnese und die Verläufe waren überwiegend leicht.

Die Studie von Rácz et al. ist vergleichbarer mit der EPILOC-Studie, da weniger schwer Erkrankte die Fallgruppe bilden [77]. Einschlusskriterium war ein milder Krankheitsverlauf mit ambulanter Versorgung oder eine stationäre Behandlung, die maximal 5 Tage andauerte (das war bei 4 Patienten der Fall). Rácz et al. fanden einen um 11,7 % geringeren RV FWS ($p < 0.001$) in der Fallgruppe. Hier war die Studienpopulation mit 86 Fällen und 60 zugeordneten Kontrollen deutlich kleiner als bei der EPILOC-Studie.

In beiden Studien ist zu beachten, dass die Fallgruppe jeweils aus Probanden gebildet wurde, die keine SARS-COV-2-Infektion hatten. Das unterscheidet den Studienaufbau von EPILOC, da dort die PCSG mit Genesenen verglichen wurde. In beiden Studien war der Infektionsuntersuchungsabstand mit rund drei Monaten im Vergleich zu EPILOC deutlich kürzer.

Ebenfalls fanden Wang et al. Unterschiede im RV GLS bei Untersuchung des Herzens mittels MRT-Diagnostik von 44 genesenen COVID-19-Patienten im Vergleich mit 31 Kontrollprobanden drei Monate nach Entlassung [107]. Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nur gefunden werden, nachdem die Fallkohorte in Probanden mit verzögerte Kontrastmittelaufnahme (late gadolinium enhancement (LGE)) und ohne LGE aufgeteilt wurden. Eine verzögerte Aufnahme von Kontrastmittel deutet auf eine Diffusionsstörung hin, welche durch Fibrosen oder Nekrose verursacht sein kann. Die Gruppe der COVID-19-Probanden ohne LGE unterschied sich hinsichtlich des RV GLS nicht

von der Kontrollkohorte. In der Kontrollgruppe traten keine Fälle von verzögerter Kontrastmittelaufnahme auf. Das Auftreten von Strainveränderungen im Kontext von LGE deutet darauf hin, dass der Strain erst bei stärkerer Myokardschädigung beeinflusst wird. Wang et al. unterstützen mit ihren Ergebnissen die These, dass signifikante Veränderungen vor allem bei Probanden nach schwerem Verlauf auftreten. Das könnte das Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit zum Teil erklären. Allerdings ist im Vergleich der Studien auf die Unterschiede der Methodik und Bildgebungsverfahren hinzuweisen.

Diese These wird auch durch Ozer et al. gestützt [69]. Sie untersuchten 120 Probanden, von denen 79 an COVID-19 erkrankt waren. 45 % der Patienten mussten stationär behandelt werden, 55 % konnten ambulant geführt werden. Zusätzlich wurden 41 nach Risikofaktoren ausgesuchte Kontrollprobanden untersucht. In der bei allen Probanden durchgeführten Speckle-Tracking Echokardiographie konnten nur signifikante Unterschiede im RV GLS und RV FWS für die Gruppe der Hospitalisierten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden [69]. Die mittlere Follow-Up-Dauer betrug 133 ± 35 Tage. Auch bei Ozer. et al. gibt es Hinweise, dass leichte Verläufe keinen relevanten Einfluss auf den RV GLS haben.

Young et al. verglichen Echokardiographien von Patienten vor und nach COVID-19-Infektionen [119]. Bei 235 Untersuchten (60 ± 16 Jahre, 47 % weiblich, 55 (37, 92) Tage nach Infektion) wurde lediglich bei 14 (6 %) ein signifikant schlechterer RV FWS gemessen. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation blieb der RV FWS gleich (vor COVID-19: -19,6 % und nach COVID-19: -19,6 %). Einzig Patienten mit neuen Symptomen nach Infektion hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schlechteren LV GLS und RV FWS [119]. Diese Arbeit unterscheidet sich grundlegend von den anderen genannten, da gemessene Werte mit Vorbefunden verglichen werden konnten. Die Voruntersuchungen existierten allerdings nur aufgrund von bestehenden Komorbiditäten. Trotz dieser Vorerkrankungen und des höheren Durchschnittsalters im Vergleich zur hier vorliegenden Arbeit unterschied sich der RV GLS nicht. Da auch in dieser Studie die Mehrheit der Probanden milde Verläufe hatte und von den 74 hospitalisierten Patienten nur 6 Patienten Intensivmedizin benötigten, lässt sich auch hier vermuten, dass ventrikuläre Dysfunktion mit RV GLS-Veränderung vor allem bei den schweren Verläufen zu finden sind. Gründe hierfür könnten Umbau des Myokards nach einer Myokarditis, aber auch eine vaskuläre und endotheliale Dysfunktion sein [46, 90].

Ein weiteres Argument für die These liefert die Studie von Nuzzi et al. [65]. In dieser wurde das Augenmerk auf schwerkranke COVID-19 Patienten gelegt. Dabei wurden Patienten berücksichtigt, die keine relevanten Vorerkrankungen aufwiesen, aber einen schweren Verlauf durchgestanden hatten. 53 Patienten (61 ± 12 Jahre, 38 % intensiv beatmet) wurden durchschnittlich 74 Tage nach Entlassung aus der Klinik untersucht. Verglichen wurden die Patienten mit 37 Kontrollprobanden ohne COVID-19-Infektion in der Vorgeschichte. Der RV FWS unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (COVID-19: -19,7 % vs Kontrollgruppe: -22,1 %, $p < 0,001$). 42 % der Fälle wiesen einen reduzierten RV FWS von größer -20 % in absoluten Zahlen auf. In der Kontrollgruppe gab es keine Probanden mit RV FWS > -20 % [65]. Im Vergleich mit Young et. al. zeigt diese Studie bei einem ähnlich alten Patientenkollektiv Veränderungen im RV FWS, obwohl die Probanden nicht vorerkrankt waren. Auch mit Blick auf die EPILOC-Studie fällt auf, dass die vorhandenen Vorerkrankungen der Probanden in EPILOC (-23,9 % in PCSG, -12,0 % in CON) keinen Effekt auf den RV FWS zu haben scheinen. Diese Ergebnisse stützen die These der Abhängigkeit des Auftretens von RV GLS-Veränderungen nach COVID-19 vom Verlauf und die Unabhängigkeit vom gesundheitlichen Vorbefund. Bei Schwersterkrankten ist eine deutliche Verschlechterung des RV FWS rund zwei Monate nach Krankenhausentlassung nachweisbar.

Auch hier ist der Vergleich zur EPILOC-Studie aufgrund der Unterschiede im Verlauf und der Auswahl der Kontrollgruppe eingeschränkt. Zusätzlich dazu unterscheiden sich die diskutierten Studien von EPILOC durch eine deutlich kürzere Nachuntersuchungsperiode. Dadurch wurden in diesen Studien möglicherweise temporäre Effekte der Infektion auf das Herzkreislaufsystem abgebildet, welche ein Jahr nach Infektion nicht mehr nachweisbar sind.

Bisher durchgeführte Studien konnten Verbesserungen des RV GLS im zeitlichen Verlauf zeigen [7, 48]. Bei Probanden, welche während der Akutphase ihrer Erkrankung und durchschnittlich 77 Tagen nach Infektion echokardiographisch untersucht wurden, fanden Lassen et al. eine Erholung des in der Akutphase beeinträchtigten RV GLS (Akutphase: -19,9 ± 5,8 %, Follow-Up: -25,3 ± 5,5 %). Das Nachuntersuchungsergebnis lag allerdings trotzdem leicht unter den Werten der COVID-19 freien Kontrollgruppe (-26,6 ± 5,8 %) [48]. Beide Unterschiede sind signifikant (je $p < 0,001$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Baruch et al., die ebenfalls in der Akutphase und drei Monate nach

Infektion Probanden untersuchten [7]. Der RV GLS verbesserte sich signifikant (-21,7 ± 4 % vs -23,2 ± 5 %, p = 0,03). Die Fallgruppen der Probandenkollektive beider Studien bestanden aus hospitalisierten Patienten. Øvrebotten et al. führten Nachkontrollen drei und zwölf Monate nach Infektion bei initial hospitalisierten Patienten durch [68]. In diesem Zeitraum konnten Sie keine signifikante Veränderung des RV GLS nachweisen (drei Monate: -26,20 ± 3,90 % vs 12 Monate: -26,50 ± 3,10 %, p = 0,29). Das könnte darauf hindeuten, dass eine kardiale Regeneration vor allem in den ersten drei Monaten nach der Erkrankung stattfindet.

Zusammenfassend ist zu vermuten, dass kardiales Remodeling des rechten Ventrikels bei PCS minimal zu sein scheint und auf eine Gruppe von Patienten mit schwerer initialer Infektion beschränkt ist.

Die Vorhofgröße ist ein prognostischer Parameter bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)) [89]. Die Analyse der Vorhofgrößen in Abhängigkeit vom klassierten RV GLS zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den RV GLS-Gruppen. Ergül et al. fanden jedoch ein signifikant höheres maximales Volumen des linken Vorhofes, allerdings auch eine reduzierte EF und einen reduzierten LV GLS bei Probanden nach COVID-19 [20]. Das zeigt eine sowohl diastolische wie auch systolische Funktionseinschränkung. Es ist anzunehmen, dass die genannten Gründe für das Nichtvorliegen einer systolischen Funktionsstörung in der EPILOC-Studie auch die uneingeschränkte diastolische Funktion begründen.

4.2.2 Kardiopulmonale Symptomatik

Zur Differenzierung der Symptomatik in Abhängigkeit von der rechtsventrikulären Funktion wurden Probanden mit RV GLS-Werten von > -20 % als reduziert betrachtet [63].

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich im RV GLS rund 20,8 % der PCSG und 17,4 % der CON als reduziert. Der RV FWS war bei 5,51 % der PCSG und 5,01 % der CON reduziert. Unter Probanden mit RV GLS-Reduktion trat Dyspnoe mit 50,98 % signifikant häufiger auf als bei Probanden ohne Reduktion (42,05 %). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brustschmerzen war in beiden Gruppen gleich groß.

Eine Unterteilung in RV GLS-Reduktion beziehungsweise RV FWS-Reduktion nehmen nur wenige Studien in ähnlicher Form vor. Es finden sich jedoch deutliche Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Reduktionen.

Eine ähnliche Prävalenz von RV FWS-Reduktionen fanden Garcia-Zamora et al.. Eine Reduktion des RV FWS trat bei 4,6 % der Probanden nach COVID-19 auf [23]. Die Untersuchung der 595 Probanden erfolgte zwei Monate nach einer Infektion. 82,5 % der Verläufe erforderten keine stationäre Behandlung. Der durchschnittliche RV FWS betrug -26,0 ± 4,4 %. Weit höhere Prävalenzen hingegen wurden von Shimoni et al. berichtet. Der RV FWS-Grenzwert betrug im in dieser Untersuchung -23,0 %. 15 % der Fälle und 11 % der Kontrollen erreichten den Grenzwert nicht [90]. Der durchschnittliche RV FWS betrug -25,43 ± 4,93 %. Die Untersuchung der 148 Probanden und 106 Kontrollen erfolgte im Durchschnitt 57 Tage nach einer Infektion. 87 % der Verläufe waren leicht.

Zwischen den genannten Studien finden sich nur geringe Unterschiede hinsichtlich des Untersuchungszeitpunktes (2 Monate vs 57 Tage) und Schwere der Erkrankungen (82,5 % vs 87 % leichte Verläufe). Ein Grund für die große Differenz zwischen den Studien in der Anzahl der Probanden mit RV GLS-Reduktion (4,6 % vs 15 %) kann vor allem durch die unterschiedlichen Grenzen für die Normalwerte des RV FWS zustande kommen (-20 % vs -23 %). Im Vergleich zu EPILOC werden bei einem ähnlichen Patientenkollektiv vergleichbare Ergebnisse gefunden. Das spricht für die Plausibilität der Daten. Es fällt aber auf, dass trotz des großen Unterschiedes des Untersuchungszeitpunktes von Garcia-Zamora et al. und der hier vorliegenden Studie die Prävalenz von verändertem RV GLS unverändert ist. Das könnte darauf hindeuten, dass es zwei Monate nach einer Infektion zu keiner RV GLS-Veränderung kommt.

In den oben genannten Studien wird der RV FWS verwendet, während in der vorliegenden Arbeit sowohl der RV FWS als auch der RV GLS verwendet werden. Dabei sind diese beiden Parameter nicht als gleichbedeutend zu betrachten, da der RV FWS nur die Funktion der freien Wand abbildet, während der RV GLS den Strain des gesamten Ventrikels widerspiegelt. Es ist aber zu vermuten, dass sich der RV GLS und der RV FWS ähnlich verhalten, da einerseits die drei Myokardsegmente des RV FWS (also der freie Wandanteil des Myokards) die Hälfte aller sechs Myokardsegmente zur Berechnung des RV GLS darstellen (die anderen drei Segmente bilden den septalen Myokardabschnitt). Andererseits ist die hier zugrunde liegende COVID-19-Erkrankung eine systemische

Infektion, sodass ein vergleichbarer Schaden auf beiden Seiten des Ventrikels anzunehmen ist.

Mit Blick auf die in der hier vorliegenden Studie abgefragten Symptome der Probanden fällt beim Parameter Dyspnoe ein Unterschied zwischen dem RV GLS und dem RV FWS auf. Probanden mit RV GLS-Reduktion litten in EPILOC mit höherer Wahrscheinlichkeit (50,98 % vs 42,05 %) unter Dyspnoe als Patienten ohne Reduktion der RV GLS. Bei Reduktion im RV FWS konnte jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Dyspnoe gefunden werden. Ursächlich könnte eine schlechtere septale Myokardfunktion bei Probanden mit RV GLS-Reduktion sein, die im RV FWS nicht abgebildet ist. Es könnte sich allerdings auch um ein zufälliges Ergebnis im Rahmen artifiziell festgelegter Grenzwerte handeln.

Der Zusammenhang von Dyspnoe und kardialen Funktionsparametern wurde auch von Ingul et al. untersucht. Sie konnten allerdings keine Assoziationen finden und vermuteten die Auslöser eher in pulmonalen Ursachen wie ventilatorischer Ineffizienz und übergewichtsbedingter Atemnot als in kardialer Dysfunktion [36, 91]. Diese Ergebnisse bestätigen Wirth und Scheibenbogen [113]. Sie führen aus, dass organische Ursachen für das Auftreten von PCS-typischen Symptomen wie Dyspnoe und Brustschmerz nur bei wenigen Patienten gefunden wurden. Für Dyspnoe unter Belastung sei vielmehr eine Hyperventilation verantwortlich. Diese tritt schon in frühen Phasen der Belastung auf. Der Anreiz für Hyperventilation entsteht vor allem durch eine schlechte Bereitstellung von Sauerstoff im Muskel und durch eine autonome Dysfunktion. Verschiebungen in den Puffersystemen des Gewebes beeinflussen diese Effekte auf die Muskulatur zusätzlich negativ. Diese Mechanismen sind bekannt aus dem Krankheitsbild chronisches Fatiguesyndrom/myalgische Enzephalomyelitis und können zu Fatigue und Chronifizierung dieses Zustandes führen [113]. Ein weiteres Argument, welches gegen den Zusammenhang von Dyspnoe und reduziertem RV GLS spricht, betrifft die Häufigkeit der Angabe von Dyspnoe in der PCSG (Dreiviertel der Probanden) und Kontrollgruppe (jeder zehnte Proband). Der RV GLS unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Das deutet daraufhin, dass das häufige Auftreten von Dyspnoe in der PCSG aufgrund einer anderen Ursache entsteht.

Ein Brustschmerz und die Reduktion im RV GLS sind in den vorliegenden Daten nicht miteinander assoziiert.

Die stark unterschiedliche Symptomlast in PCSG und CON ist also nicht durch eine RV GLS-Einschränkung zu erklären. Die tatsächlichen Ursachen könnten in der diastolischen Funktion liegen, welche durch den RV GLS nicht erfasst wird. Die Symptomlast kann auch durch extrakardiale Unterschiede zwischen den Gruppen, wie zum Beispiel dem BMI oder dem Vorhandensein von Adipositas und anderen Vorerkrankungen beeinflusst werden. Auch der Trainingszustand der Patienten wurde nicht erfasst und könnte eine entscheidende Rolle spielen.

4.2.3 Leistungsfähigkeit

In der vorliegenden Arbeit konnte ein klarer Unterschied der maximalen Leistungsfähigkeit zwischen der PCSG und der CON gezeigt werden (PCSG: 2,00 ± 0,61 l/min, CON: 2,27 ± 0,62 l/min, $p < 0{,}001$). Die Gruppe der Probanden mit RV GLS-Reduktion unterschied sich jedoch nicht hinsichtlich der maximalen Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Gruppe ohne RV GLS-Reduktion. Auch konnte keine Korrelation zwischen RV GLS und maximaler Leistungsfähigkeit gefunden werden.

Der Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit und RV GLS wurde bereits vor der COVID-19-Pandemie untersucht. Sljivic et al. untersuchten die Beziehung von RV GLS und der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Dazu wurden Gruppen nach maximaler Sauerstoffaufnahme kleiner gleich, beziehungsweise größer als 15 ml/kg/min eingeteilt [92]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten aus der Gruppe mit schlechterer VO_{2max} einen signifikant schlechteren RV GLS (19,4 ± 3,1 %) als die Vergleichsgruppe (21,3 ± 2,9 %) hatten. Außerdem gab es eine signifikante Korrelation zwischen den Parametern. Die Probanden dieser Studie waren durchschnittlich über 60 Jahre alt und hatten eine EF < 40 %. [92] Zum gleichen Ergebnis wie Sljivic. et al. kommen auch Kusunose et al. bei Patienten mit Herzinsuffizienz (68 Probanden; 60 ± 12 Jahre; EF 43 ± 15 %). Sie konnten mithilfe der RV GLS während der Vorbelastungsphase vorhersagen, welche Probanden schwere Leistungseinschränkungen zeigen würden. Auch hier korrelierte der RV GLS mit der VO_{2max} [45].

Damit stehen diese Ergebnisse in Kontrast zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. Es gab weder einen Unterschied im RV GLS zwischen den Gruppen noch eine Korrelation der Parameter. Auch nach Etablierung der klassierten RV GLS-Gruppen und unter Nutzung

der Weber-Klassifikation zur Einteilung der Leistungsfähigkeit in Gruppen zeigte sich kein statistischer Zusammenhang. Die Probanden von Sljivic et al. beziehungsweise Kusunose et al. unterschieden sich jedoch deutlich von der EPILOC-Studienpopulation. Alle hatten eine gesicherte Funktionseinschränkung des Herzens (linksventrikuläre systolische Dysfunktion) und waren im Durchschnitt 10 Jahre älter. Außerdem handelt es sich in den genannten Arbeiten nicht um Probanden mit COVID-19 in der Vorgeschichte [45, 92].

Den Zusammenhang zwischen GLS und Leistungsfähigkeit nach COVID-19 hat bisher nur eine Studie untersucht. Shimoni et al. untersuchten 184 Patienten durchschnittlich 57 Tage nach einer Infektion und fanden bei Probanden nach SARS-CoV-2-Infektion reduzierte RV GLS- und LV GLS-Werte [90]. Für den linken Ventrikel konnte eine Korrelation zwischen dem GLS und der Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Für den RV GLS und die Leistungsfähigkeit wurde allerdings kein Zusammenhang gefunden, was mit den hier vorliegenden Resultaten übereinstimmt. Dabei war das durchschnittliche Alter der Probanden beider Studien nahezu identisch (Fallgruppe Shimoni et al.: 48 ± 12 Jahre, Fallgruppe EPILOC (PCSG): 48,86 ± 12,4 Jahre). Der Anteil weiblicher Probanden war in der EPILOC-Studie jedoch deutlich höher. Ebenfalls vergleichbar ist der hohe Anteil an leichten Verläufen unter den Studienteilnehmern (86 % in der Studie von Shimoni et al.) [90]) In EPILOC wurden 5,4 % der Probanden in eine stationäre Behandlung eingewiesen (mittlere Aufenthaltsdauer 12,45 Tage).

Komici et al. kommen bei einer Untersuchung von 24 Athleten mit ebenfalls leichter Symptomatik zu einem ähnlichen Ergebnis [41]. Die Alterspanne betrug 18 bis 35 Jahre. Echokardiographisch konnten keine signifikanten Unterschiede in systolischer oder diastolischer Funktion und Struktur der Herzen gefunden werden. Im Vergleich mit gesunden Kontrollen gab es keine Unterschiede in der VO_{2max} [41]. Da in dieser Studie keine Speckle-Tracking-Echokardiographie angewendet wurde, konnte kein LV GLS beziehungsweise RV GLS errechnet werden. Es ist also nicht auszuschließen, dass kleinste Veränderungen durch die konventionelle Echokardiographie nicht entdeckt werden konnten. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die kurze und leichte Erkrankungszeit keine relevanten Auswirkungen auf die kardialen Funktionen der Sportler hatte.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied der VO_{2max} zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (PCSG: 25,30 ml/min/kg; CON: 31,20 ml/min/kg). Eine Erklärung könnte die Differenz im BMI (in der PCSG um 3 kg/m^2 erhöht)

zwischen den beiden Gruppen sein. Laut Setty et al. korrelieren der BMI und die VO_{2max} schwach negativ [88]. Der Vergleich gestaltet sich allerdings schwierig, da in dieser Studie nur 60 junge Männer untersucht wurden. Damit unterscheidet sich die Studienpopulation deutlich von der der EPILOC-Studie. Des Weiteren ist fraglich, ob die schwache Korrelation zwischen BMI und VO_{2max} ausreicht, um den deutlichen Unterschied von 4,9 ml/min/kg zu erklären.

Da weder ein signifikanter Unterschied des RV GLS zwischen den Gruppen besteht noch eine Korrelation zwischen RV GLS und VO_{2max} vorliegt, liegt der Verdacht nahe, dass die Differenz der Leistungsfähigkeit nicht durch COVID-19 induzierte Myokardschädigung entstanden ist. Andere Faktoren wie persistierende Dyspnoe oder Belastungsintoleranz könnten zu einem sedentäreren Lebensstil führen und damit ursächlich sein.

Milani et al. konnten zeigen, dass schwere Verläufe mit einer signifikant geringeren Leistungsfähigkeit im Vergleich zu moderaten und leichten Fällen und zu gesunden Kontrollen einher gehen [59]. Bei schwereren Erkrankungsverläufen gab es eine Tendenz zu schlechteren Leistungen [59]. Unabhängig von der Schwere des Verlaufs konnten Milani et al. periphere Muskelerschöpfung als häufigste Limitation für die Leistung feststellen [59]. Die Spiroergometrie eignet sich auch dafür, pulmonale, kardiale und metabolische Ursachen für Leistungseinschränkungen zu differenzieren. Kersten et al. argumentieren, dass das Diagnostizieren von COVID-19-Folgen wie dysfunktionaler Atmung und Dekonditionierung entscheidend ist, um Patienten einer geeigneten Weiterbehandlung zuzuführen [38]. Die genannten häufigen Ursachen für Leistungseinschränkung nach SARS-COV-2-Infektion decken sich mit einer Metaanalyse von Durstenfeld et al., in der vor allem eine Dekonditionierung, eine dysfunktionale Atmung, eine Störung der Chronotropie des Herzens und eine veränderte periphere Sauerstoffaufnahme genannt werden [18].

4.3 Diskussion der Methoden

4.3.1 Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten wurden im Vorfeld durch eine bevölkerungsbezogene Befragung in den Städten Freiburg, Ulm, Tübingen und Heidelberg ausgewählt und die CON der PCSG nach Geschlecht und Alter zugeordnet.

Durch diese Herangehensweise konnte eine große, der baden-württembergischen Bevölkerung ähnelnden Stichprobe generiert werden. Die enorme Fallzahl von über 1500 Probanden ist als herausragendes positives Merkmal zu nennen. Durch die Kontaktaufnahme über die Gesundheitsämter der jeweiligen Städte wurden potenzielle Probanden unabhängig von ihrem Interesse in Befragungen und Studien angeschrieben. Allerdings ist hier anzunehmen, dass Personen mit Affinität zu medizinischen Untersuchungen oder mit bestehenden Beschwerden eher geneigt waren, die Fragebögen zu beantworten und sich für Untersuchungen bereitzuerklären.

Des Weiteren muss die Gruppeneinteilung zur Diskussion gestellt werden. Probanden wurden entweder aufgrund von Arbeitsunfähigkeit (länger als 6 Monate) ohne Angabe des Grundes der Krankschreibung und aufgrund ihrer subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes der PCSG zugeordnet. Das heißt, dass keine PCS-Diagnose durch einen Arzt vergeben wurde. Die WHO-Definition legt zugrunde, dass auftretende Symptome durch keine andere Diagnose erklärbar sein dürfen [95]. Ob eine andere Diagnose die Symptomatik erklären kann, wurde erst nach der Einteilung in die jeweilige Gruppe durch einen Arzt überprüft und so nicht in die Auswertung einbezogen, könnte aber gegebenenfalls in einer weiteren Auswertung berücksichtigt werden.

In zukünftigen Studien könnten ärztliche Diagnosen dazu beitragen, Gruppen besser zu definieren und die Aussagekraft zu erhöhen indem nur Probanden mit gesicherten klinischen Diagnosen eingeschlossen werden.

Zudem ist aufgrund des Studiendesigns der RV GLS und RV FWS der Patienten nur eine Momentaufnahme und lässt keine Aussagen über zeitliche Verläufe zu. Vergleichswerte zu Zeitpunkten vor der SARS-COV-2-Infektion würden Aussagen über absolute Veränderungen von zum Beispiel Vitalwerten, aber auch Strain-Parametern, Atembeschwerden oder Leistungsfähigkeit zulassen. Jedoch ist aufgrund des epidemiologischen Ansatzes davon auszugehen, dass Normwerte, die anhand repräsentativer Stichproben generiert wurden, auch für die untersuchte Stichprobe gelten. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die angesprochenen Vorbefunde meist aufgrund entsprechender Vorerkrankungen erhoben wurden und die Probanden damit unter Umständen anders auf COVID-19 reagieren.

4.3.2 Echokardiographie und Spiroergometrie

Zur Beurteilung der Herzfunktion wurden Echokardiographien durchgeführt und der Strain mithilfe einer Auswertungssoftware nachbestimmt. Die Echokardiographie bietet sich für diese Art von Untersuchungen an, da sie einfach verfügbar, schnell und kostengünstig durchzuführen ist.

Schon zu Beginn der Pandemie konnte gezeigt werden, dass die Echokardiographie genutzt werden kann, um kardiale Beteiligungen bei akut COVID-19-Erkrankten zu diagnostizieren [96]. Die Speckle-Tracking-Echokardiographie kann beginnende Veränderungen detektieren, hat jedoch auch Limitationen, wie die Abhänigkeit von der Vorlast und kann keine Auskunft über die Effizienz der Bewegung des Ventrikels geben. Vor diesem Hintergrund wäre die Nutzung des Myocardial work index (MWI) eine gute Alternative [84, 93]. Diese Methode ist herstellerbedingt allerdings noch nicht weit verbreitet. Selbst reguläre Speckle-Tracking-Echokardiographien sind kein Standard und mitunter kein Bestandteil des klinischen Alltags. In dieser Studie wurden alle Echokardiographien durch in der Echokardiographie erfahrene Ärzte absolviert. Dabei wurden verschiedene Geräte und Schallköpfe an den verschiedenen Standorten genutzt. Die Berechnung des Strains allerdings erfolgte durch nur zwei Auswerter. Alle Auswertungen erfolgten standardisiert und mit derselben Auswertungssoftware. Durch einen Intraratervergleich konnte die Konsistenz der Auswertungsergebnisse nachgewiesen werden.

Jedoch kann nicht bei allen Patienten eine auswertbare Echokardiografie durchgeführt werden. Sie hat entscheidenden Nachteil der Nichtdurchführbarkeit bei ausgeprägter Fettleibigkeit oder sonstigen anatomischen Besonderheiten. Dies war auch bei einem relevanten Anteil der Studienpopulation der Fall. Bei einigen Probanden war bereits initial auf eine Echokardiografie verzichtet worden, der größere Anteil, der Probanden ohne ausgewertete Echokardiografie, sind jedoch Probanden, deren gespeichertes Bildmaterial in der Auswertungssoftware nicht ausreichend gut ausgewertet werden konnte. So lagen zwar Bildsequenzen vor, aus diesen ließen sich jedoch keine Berechnungen ausreichender Qualität durchführen. Die Ursachen hierfür sind unvollständige Anschnitte der Ventrikel und unscharfe Myokardgrenzen. Dies ist zumindest teilweise auch auf Fettleibigkeit zurückzuführen. Dadurch entsteht eine Vorselektion. Die häufige Ursache der Fettleibigkeit ist gleichermaßen ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen,

Leistungsminderung, Dyspnoe und Herzinsuffizienz. Die durch die Untersuchungsentität entstehende Vorselektion ist also als relevante Einschränkung der hier vorliegenden Studie zu sehen, da Probanden mit mutmaßlich höherem Risiko für einen schlechten RV GLS ausgeschlossen wurden. Gestützt wird diese These auch durch die signifikante Erhöhung des BMI und Blutdrucks in der Probandengruppe ohne auswertbare Echokardiografie innerhalb der PCSG. Dieser Effekt konnte in der CON nicht nachgewiesen werden.

Eine vermehrte Symptomlast konnte jedoch in Abhängigkeit von der Auswertbarkeit einer Echokardiografie nicht abgelesen werden, in keiner der beiden Gruppen. Zur Vermeidung dieses Einflussfaktors müsste die Untersuchungsentität verändert werden.

Mittels kardialer MRT kann ebenfalls der Strain bestimmt werden, ohne dass der Weichteilmantel des Patienten die Bildqualität wesentlich beeinflusst. Dieses Verfahren ist jedoch massiv aufwendiger und teurer, sodass der breite Einsatz im klinischen Alltag nicht gegeben ist.

Die Leistungsfähigkeit der Probanden wurde mittels Spiroergometrie bestimmt. Im Gegensatz zu einfacheren Tests für die Leistungsfähigkeit, wie zum Beispiel dem 6-Minuten-Gehtest, kann mit Hilfe der Spiroergometrie eine Aussage über die ventilatorischen Schwellen des Probanden errechnet werden. Die Bestimmung der VO_{2max} ermöglicht einen Hinweis auf die maximale Leistungsfähigkeit. Die Durchführung erfolgte in den Standorten durch ein erfahrenes Team in stets gleichem Setup, sodass von einer guten Vergleichbarkeit vor allem zwischen den Probanden eines Standorts, aber auch unter den einzelnen Standorten ausgegangen werden kann. Aufgrund vielfältiger Ursachen war eine Spiroergometrie bei 4,5% der Probanden nicht durchführbar, ein Einfluss auf das Studienergebnis, kann nicht ausgeschlossen werden, da körperliche Einschränkungen wie Fettleibigkeit, welche die Spiroergometrie unmöglich machten, gleichzeitig Risikofaktoren für eine schlechtere kardiale Funktion darstellen.

4.4 Stärken und Limitationen

Eine Stärke der hier vorliegenden Arbeit ist die große Fallzahl, der populationsbezogene Ansatz und die Fokussierung auf Probanden im arbeitsfähigen Alter mit bestätigter SARS-CoV-2 Infektion. Der direkte Vergleich von PCS-Patienten mit symptomfreien Genesenen, statt mit nicht-infizierten Probanden reflektiert reale Konditionen in einer großen und nun immunisierten Bevölkerung. Die Methodik dieser Studie inklusive der verblindeten Bildauswertung erhöhen die Reliabilität.
Limitierend ist das Fehlen von echokardiographischen und spiroergometrischen Daten der Patienten aus der Zeit vor COVID-19 und damit die Begrenzung der Möglichkeit, Veränderungen von vor der Infektion bis zum Untersuchungszeitraum zu beurteilen.
Prinzipiell ist die STE-Analyse ein robustes Verfahren, unterliegt jedoch Limitationen wie der Lastabhängigkeit, Re-Test-Variabilität und Bildqualität.
Außerdem ist ein Selektionsbias möglich, da symptomatische Personen möglicherweise eher zur Studienteilnahme neigten. Die untersuchten Probanden wurden in vier verschiedenen Kliniken untersucht, sodass die demografischen und geografischen Merkmale der Kohorte die Generalisierbarkeit auf andere Populationen einschränken. Unterschiede in Charakteristika wie BMI, Diabetes mellitus und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen wurden nicht in die Auswertung der hier vorliegenden Arbeit inkludiert. Des Weiteren wurden die unterschiedlichen Virusvarianten zwar erhoben, allerdings nicht spezifisch für die Bestimmung der kardialen Funktion einbezogen. Zusätzlich könnte der Einsatz moderner Bildgebungsverfahren wie der kardialen MRT zudem eine präzisere Charakterisierung subklinischer kardialer und vaskulärer Veränderungen ermöglichen.

Konkludierend zeigt sich in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem RV GLS und der Leistungsfähigkeit nach COVID-19. Jedoch kommt die vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass sich PCS-Patienten von Kontrollen in ihrer Leistungsfähigkeit unterscheiden. Da diese Leistungsunterschiede nicht durch die systolische Funktion des rechten Herzens zu erklären sind, wird es weitere kardiale (insbesondere der linksventrikulären Funktion) und extrakardiale Untersuchungen benötigen, um Ursachen zu identifizieren und damit therapeutische Ansätze zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

Das Post-Covid-Syndrom (PCS) kann nach COVID-19 auftreten und Betroffene geben persistierende Symptome wie Dyspnoe, Brustschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Leistungseinschränkungen und Fatigue an. Die Ursachen sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend erklärt. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die Bestimmung des rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strains (RV GLS) und die Suche nach Zusammenhängen mit Leistungseinschränkungen und kardiopulmonalen Symptomen bei Patienten mit PCS.

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurden Probanden mit dauerhafter Arbeitsunfähigkeit und subjektiver Einschränkung des Gesundheitszustandes der Post-COVID-Syndrom-Gruppe (PCSG) zugewiesen und mit vollständig genesenen Probanden (Kontrollgruppe (CON)) verglichen. Hauptgegenstände der Untersuchung waren Echokardiographie, Spiroergometrie und Symptomfragebögen. Aus den echokardiographischen Daten wurde mittels Auswertungssoftware der RV GLS und der rechtsventrikuläre free wall strain (RV FWS) bestimmt.

Zwischen der PCSG und der CON konnte kein signifikanter Unterschied des RV GLS (-23,16 ± 3,93 %; -23,30 ± 3,75 %) und des RV FWS (-27,29 ± 4,73 %; -27,57 ± 4,65 %) gefunden werden. Das Symptom Dyspnoe dagegen trat in der PCSG mit 73 % wesentlich häufiger auf als in der CON (10 %). Für das Symptom Brustschmerz wurde kein Unterschied der Häufigkeit gefunden. Auch das Auftreten von Symptomen in Abhängigkeit von einer Reduktion des RV GLS (> -20 %) wurde getestet. Dyspnoe trat häufiger bei Probanden mit Reduktion auf, Brustschmerz nicht. In der Leistungsdiagnostik konnten keine Unterschiede in Abhängigkeit vom RV GLS gefunden werden. Allerdings betrug die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) der PCSG (25,3 ml/min/kg) durchschnittlich 5,9 ml/min/kg weniger als die der CON (31,2 ml/min/kg). Eine zusätzliche Gruppierung des Gesamtkollektivs in Quartilen nach Höhe des RV GLS erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich Symptomatik, Vorhofgröße und VO_{2max}.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Symptome der Probanden mit PCS nicht rechtskardialen Ursprungs sind. Zukünftige Studien sollten mittels weiterer kardiologischer Untersuchungen, sowie pulmonaler, metabolischer und funktioneller Diagnostik nach Ursachen für persistierende Symptome nach COVID-19 forschen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdel Moneim A, Radwan MA, Yousef AI (2022) COVID-19 and cardiovascular disease: manifestations, pathophysiology, vaccination, and long-term implication. Current Medical Research and Opinion 38:1071–1079. doi: 10.1080/03007995.2022.2078081

2. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM (2022) Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 28:657–666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014

3. Alpert JS (2001) The effect of Right Ventricular Dysfunction on Left Ventricular Form and Function. Chest 119:1632–1633. doi: 10.1378/chest.119.6.1632

4. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello T de S, Muxfeldt ES (2021) Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. J Hum Hypertens 35:4–11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4

5. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt J-U, Industry representatives, Prater D, Chono T, Mumm B, Houle H, Healthineers S, Hansen G, Abe Y, Pedri S, Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Delgado V, Gimelli A, Cosyns B, Gerber B, Flachskampf F, Haugaa K, Galderisi M, Cardim N, Kaufmann P, Masci PG, Marsan NA, Rosca M, Cameli M, Sade LE (2018) Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 19:591–600. doi: 10.1093/ehjci/jey042

6. Baltodano-Arellano R, Cupe-Chacaltaje K, Rojas P, Meneses G, Urdanivia-Ruiz D, Rafael-Horna E, Falcón-Quispe L, Cachicatari-Beltrán Á, Hurtado-Belizario KSA, Lévano-Pachas G (2021) Análisis comparativo de la deformación miocárdica en pacientes recuperados de infección leve por SARS-CoV-2. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc 2. doi: 10.47487/apcyccv.v2i4.175

7. Baruch G, Rothschild E, Sadon S, Szekely Y, Lichter Y, Kaplan A, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Arbel Y, Laufer-Perl M, Beer G, Kapusta L, Topilsky Y (2022) Evolution of right and left ventricle routine and speckle-tracking echocardiography in patients recovering from coronavirus disease 2019: a longitudinal study. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 23:1055–1065. doi: 10.1093/ehjci/jeab190

8. Baum P, Do L, Deterding L, Lier J, Kunis I, Saur D, Classen J, Wirtz H, Laufs U (2022) Cardiac function in relation to functional status and fatigue in patients with post-COVID syndrome. Sci Rep 12:19575. doi: 10.1038/s41598-022-24038-3

9. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2021) Mechanik der Herzaktion. In: Duale Reihe Physiologie, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, pp. 102-106

10. Bouck EG, Denorme F, Holle LA, Middelton EA, Blair A, de Laat B, Schiffman JD, Yost CC, Rondina MT, Wolberg AS, Campbell RA (2020) COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. ATVB. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315338

11. Chang W-T, Toh HS, Liao C-T, Yu W-L (2021) Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. The American Journal of the Medical Sciences 361:14–22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002

12. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091

13. Cicchetti DV (1994) Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. Psychological Assessment 6:284–290. doi: 10.1037/1040-3590.6.4.284

14. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, Beccaria F, Bonavia M, Bottaro LC, Caltabellotta M, Chioni F, Santangelo M, Hautala AJ, Griffo R, Parati G, Corrà U, Porto I (2021) Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. International Journal of Cardiology 340:113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033

15. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, Gralinski LE, Rondina MT, van de Veerdonk FL, Hoffmeister KM, Griffin JH, Nugent D,

Moon K, Morrissey JH (2022) Understanding COVID-19-associated coagulopathy. Nat Rev Immunol 22:639–649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9

16. Croft LB, Krishnamoorthy P, Ro R, Anastasius M, Zhao W, Buckley S, Goldman M, Argulian E, Sharma SK, Kini A, Lerakis S (2021) Abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19 patients. Future Cardiology 17:655–661. doi: 10.2217/fca-2020-0121

17. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Brady M, Hishmeh L, Attree E, Heightman M, Banerjee R, Banerjee A (2021) Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open 11:e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391

18. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, Grandis DJ, Long CS, Beatty A, Hsue PY (2022) Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 5:e2236057. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36057

19. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, White A, Salvo GD, Sade LE, Pearce K, Newby DE, Popescu BA, Donal E, Cosyns B, Edvardsen T, Mills NL, Haugaa K (2020) Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 21:949–958. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178

20. Ergül E, Özyildiz AG, Emlek N, Özyildiz A, Duman H, Çetin M (2022) Effect of Coronavirus Disease-2019 Infection on Left Atrial Functions. Journal of Cardiovascular Echography 32:89–94. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_83_21

21. Fukui M, Thoma F, Sultan I, Mulukutla S, Elzomor H, Lee JS, Schindler JT, Gleason TG, Cavalcante JL (2020) Baseline Global Longitudinal Strain Is Associated With All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC: Cardiovascular Imaging 13:1092–1094. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.11.005

22. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Flachskampf FA, Gerber B, Gimelli A, Haugaa K (2017) Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart

valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 18:1301–1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244

23. Garcia-Zamora S, Picco JM, Lepori AJ, Galello MI, Saad AK, Ayón M, Monga-Aguilar N, Shehadeh I, Manganiello CF, Izaguirre C, Fallabrino LN, Clavero M, Mansur F, Ghibaudo S, Sevilla D, Cado CA, Priotti M, Liblik K, Gastaldello N, Merlo PM (2022) Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. Int J Cardiovasc Imaging 39:77–85. doi: 10.1007/s10554-022-02706-9

24. Gorecka M, Jex N, Thirunavukarasu S, Chowdhary A, Corrado J, Davison J, Tarrant R, Poenar A-M, Sharrack N, Parkin A, Sivan M, Swoboda PP, Xue H, Vassiliou V, Kellman P, Plein S, Halpin SJ, Simms AD, Greenwood JP, Levelt E (2022) Cardiovascular magnetic resonance imaging and spectroscopy in clinical long-COVID-19 syndrome: a prospective caseâ€“control study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 24:50. doi: 10.1186/s12968-022-00887-9

25. Gröschel J, Grassow L, Van Dijck P, Bhoyroo Y, Blaszczyk E, Schulz-Menger J (2024) Trajectories of functional and structural myocardial parameters in post-COVID-19 syndrome—insights from mid-term follow-up by cardiovascular magnetic resonance. Front Cardiovasc Med 11:1357349. doi: 10.3389/fcvm.2024.1357349

26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

27. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ (2016) 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation 133. doi: 10.1161/CIR.0000000000000406

28. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, Yamamoto N, Sasazuki T, Ishizaka Y (2008) Modulation of TNF-α-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-α production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci USA 105:7809–7814. doi: 10.1073/pnas.0711241105

29. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F (2020) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Der Kardiologe 14:396–431. doi: 10.1007/s12181-020-00402-3

30. Hanneman K, Houbois C, Schoffel A, Gustafson D, Iwanochko RM, Wintersperger BJ, Chan R, Fish JE, Howe KL, Thavendiranathan P (2022) Combined Cardiac Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Assessment of Myocardial Injury in Patients Who Recently Recovered From COVID-19. JAMA Cardiol 7:298. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5505

31. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, Edvardsen T (2015) Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 16:217–224. doi: 10.1093/ehjci/jeu277

32. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS de, Milani M, Meneghelo RS, Ferraz AS, Hossri CAC, Almeida AEM de, Fernandes-Silva MM, Serra SM (2016) Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. doi: 10.5935/abc.20160171

33. Heusch G (2016) Myocardial Ischemia: Lack of Coronary Blood Flow or Myocardial Oxygen Supply/Demand Imbalance? Circ Res 119:194–196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308925

34. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, Hu P, Guo L, Liu M, Xu J, Zhang X, Qu Y, Fan Y, Li X, Li C, Yu T, Xia J, Wei M, Chen L, Li Y, Xiao F, Liu D, Wang J, Wang X, Cao B (2021) 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. The Lancet 398:747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4

35. Iglesias D, Masson W, Barbagelata L, Rossi E, Mora M, Cornejo G, Lagoria J, Belziti C, Vulcano N, Marenchino R, Pizarro R, Ventura H (2021) Prognostic value of cardiopulmonary exercise test after heart transplantation. Clin Transplant 35. doi: 10.1111/ctr.14387

36. Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, Grenne B, Dalen H, Einvik G, Stavem K, Follestad T, Josefsen T, Omland T, Jensen T (2022) Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. JAHA 11:e023473. doi: 10.1161/JAHA.121.023473

37. Jones R, Davis A, Stanley B, Julious S, Ryan D, Jackson DJ, Halpin DMG, Hickman K, Pinnock H, Quint JK, Khunti K, Heaney LG, Oliver P, Siddiqui S, Pavord I, Jones DHM, Hyland M, Ritchie L, Young P, Megaw T, Davis S, Walker S, Holgate S, Beecroft S, Kemppinen A, Appiagyei F, Roberts E-J, Preston M, Hardjojo A, Carter V, van Melle M, Price D (2021) Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. Pragmat Obs Res 12:93–104. doi: 10.2147/POR.S316186

38. Kersten J, Hoyo L, Wolf A, Hüll E, Nunn S, Tadic M, Scharnbeck D, Rottbauer W, Buckert D (2022) Cardiopulmonary Exercise Testing Distinguishes between Post-COVID-19 as a Dysfunctional Syndrome and Organ Pathologies. IJERPH 19:11421. doi: 10.3390/ijerph191811421

39. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, Tafreshi R, Mitlak HW, RoyChoudhury A, Horn EM, Hriljac I, Narula N, Kim S, Ndhlovu L, Goyal P, Safford MM, Shaw L, Devereux RB, Weinsaft JW (2020) Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology 76:1965–1977. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.066

40. Klaeboe LG, Edvardsen T (2019) Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. J Echocardiogr 17:10–16. doi: 10.1007/s12574-018-0405-5

41. Komici K, Bianco A, Perrotta F, Dello Iacono A, Bencivenga L, D'Agnano V, Rocca A, Bianco A, Rengo G, Guerra G (2021) Clinical Characteristics, Exercise Capacity and Pulmonary Function in Post-COVID-19 Competitive Athletes. JCM 10:3053. doi: 10.3390/jcm10143053

42. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Fotiou D, Stamatelopoulos K, Terpos E, Kotanidou A, Hagberg CA, Dimopoulos MA, Kontoyiannis DP (2021) Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. Journal of Infection 83:1–16. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.004

43. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J, (2014) Technische und formale Grundlagen. In: Kursbuch Spiroergometrie, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, pp. 27-83

44. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J, (2014) Klinischer Einsatz und Nutzen der Spiroergometrie. In: Kursbuch Spiroergometrie, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, pp. 18-26

45. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Ishii A, Hirata Y, Seno H, Saijo Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M (2017) RV Myocardial Strain During Pre-Load

Augmentation Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Chronic HF. JACC: Cardiovascular Imaging 10:1240–1249. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.03.022

46. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, Thymis J, Katogiannis K, Korakas E, Varlamos C, Andreadou I, Tsoumani M, Triantafyllidi H, Bamias A, Thomas K, Kazakou P, Grigoropoulou S, Kavatha D, Antoniadou A, Dimopoulos M, Ikonomidis I (2021) Association of COVID -19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. European J of Heart Fail 23:1916–1926. doi: 10.1002/ejhf.2326

47. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 16:233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014

48. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB, Simonsen JØ, Johansen ND, Davidovski FS, Christensen J, Bundgaard H, Hassager C, Jabbari R, Carlsen J, Kirk O, Lindholm MG, Kristiansen OP, Nielsen OW, Ulrik CS, Sivapalan P, Gislason G, Møgelvang R, Jensen GB, Schnohr P, Søgaard P, Solomon SD, Iversen K, Jensen JUS, Schou M, Biering-Sørensen T (2021) Recovery of cardiac function following COVID -19 – ECHOVID -19: a prospective longitudinal cohort study. European J of Heart Fail 23:1903–1912. doi: 10.1002/ejhf.2347

49. Lejeune S, Roy C, Ciocea V, Slimani A, De Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Beauloye C, Vanoverschelde J-L, Gerber BL, Pouleur A-C (2020) Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Journal of the American Society of Echocardiography 33:973-984.e2. doi: 10.1016/j.echo.2020.02.016

50. Li R, Wang H, Ma F, Cui G, Peng L, Li C, Zeng H, Marian AJ, Wang D (2021) Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. Acta Pharmacol Sin 42:1567–1574. doi: 10.1038/s41401-020-00595-z

51. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M (2020) Strain Imaging in Cardio-Oncology. JACC: CardioOncology 2:677–689. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.10.011

52. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8

53. Mahajan S, Kunal S, Shah B, Garg S, Palleda GM, Bansal A, Batra V, Yusuf J, Mukhopadhyay S, Kumar S, Tyagi S, Gupta A, Gupta MD (2021) Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. Echocardiography 38:1722–1730. doi: 10.1111/echo.15199

54. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, Steeds RP (2020) Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. Canadian Journal of Cardiology 36:1203–1207. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.030

55. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U (2022) Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 94:253–262. doi: 10.1002/jmv.27309

56. Marwick TH (2022) Global Longitudinal Strain Monitoring to Guide Cardioprotective Medications During Anthracycline Treatment. Curr Oncol Rep 24:687–694. doi: 10.1007/s11912-022-01242-y

57. Mentias A, Alashi A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Mihaljevic T, Suri RM, Grimm RA, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY (2018) Exercise capacity in asymptomatic patients with significant primary mitral regurgitation: independent effect of global longitudinal left ventricular strain. Cardiovasc Diagn Ther 8:460–468. doi: 10.21037/cdt.2018.05.03

58. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A (2022) The immunology and immunopathology of COVID-19. Science 375:1122–1127. doi: 10.1126/science.abm8108

59. Milani M, Milani JGPO, Cipriano GFB, Cahalin LP, Stein R, Cipriano G (2023) Teste Cardiopulmonar em Pacientes Pós-COVID-19: De Onde vem a Intolerância ao Exercício? Arquivos Brasileiros de Cardiologia 120:e20220150. doi: 10.36660/abc.20220150

60. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, Simon D, Berki T, Csecsei P, Ezer E (2024) Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. GeroScience 46:5267–5286. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5

61. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, Brown S, Saif A, Moss A, Bradlow WM, Khoo J, Ahamed M, McAloon C, Hothi SS, Steeds RP (2021) Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. Journal of the American Society of Echocardiography 34:562–566. doi: 10.1016/j.echo.2021.01.020

62. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J (2016) Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. British Journal of Anaesthesia 116:177–191. doi: 10.1093/bja/aev454

63. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, Romeo G, Cavalli G, Iliceto S, Badano LP (2016) Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Circ: Cardiovascular Imaging 9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003866

64. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B, Shah A, Ow M, Tandon P (2016) Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. Aliment Pharmacol Ther 44:796–806. doi: 10.1111/apt.13771

65. Nuzzi V, Castrichini M, Collini V, Roman-Pognuz E, Di Bella S, Luzzati R, Berlot G, Confalonieri M, Merlo M, Stolfo D, Sinagra G (2021) Impaired Right Ventricular Longitudinal Strain Without Pulmonary Hypertension in Patients Who Have Recovered From COVID-19. Circ: Cardiovascular Imaging 14:e012166. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.012166

66. Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, Kalogeras K, Pantelidis P, Papaioannou TG, Tsatsaragkou A, Marinos G, Siasos G, Tousoulis D, Vavuranakis M (2023) Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. Heart Vessels 38:381–393. doi: 10.1007/s00380-022-02180-2

67. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P (2019) Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol 4:1007. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952

68. Øvrebotten T, Myhre PL, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Nossen MB, Andrup S, Josefsen T, Einvik G, Stavem K, Omland T, Ingul CB (2022) Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19. Clinical Cardiology 45:1044–1052. doi: 10.1002/clc.23891

69. Ozer PK, Govdeli EA, Baykiz D, Karaayvaz EB, Medetalibeyoglu A, Catma Y, Elitok A, Cagatay A, Umman B, Oncul A, Tukek T, Bugra Z (2021) Impairment of right ventricular longitudinal strain associated with severity of pneumonia in patients recovered from COVID-19. Int J Cardiovasc Imaging 37:2387–2397. doi: 10.1007/s10554-021-02214-2

70. Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, Chung KYC, Ali I, Lai Fat Fur R, Russell V, Cheung AM (2023) Beyond Acute COVID-19: A Review of Long-term Cardiovascular Outcomes. Canadian Journal of Cardiology 39:726–740. doi: 10.1016/j.cjca.2023.01.031

71. Park J-H, Park MM, Farha S, Sharp J, Lundgrin E, Comhair S, Tang WH, Erzurum SC, Thomas JD (2015) Impaired Global Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. J Cardiovasc Ultrasound 23:91. doi: 10.4250/jcu.2015.23.2.91

72. Patel J, Rikhi R, Hussain M, Ayoub C, Klein A, Collier P, Moudgil R (2020) Global longitudinal strain is a better metric than left ventricular ejection fraction: lessons learned from cancer therapeutic-related cardiac dysfunction. Current Opinion in Cardiology 35:170–177. doi: 10.1097/HCO.0000000000000716

73. Peluso MJ, Deeks SG (2024) Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. Cell 187:5500–5529. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.054

74. Potter E, Marwick TH (2018) Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging 11:260–274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017

75. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA (2002) Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 15:167–184. doi: 10.1067/mje.2002.120202

76. Raafs AG, Ghossein MA, Brandt Y, Henkens MTHM, Kooi ME, Vernooy K, Spaanderman MEA, Gerretsen S, Van Santen S, Driessen RGH, Knackstedt C, Van Der Horst ICC, Van Bussel BCT, Heymans SRB, Ghossein-Doha C (2022) Cardiovascular

outcome 6 months after severe coronavirus disease 2019 infection. Journal of Hypertension 40:1278–1287. doi: 10.1097/HJH.0000000000003110

77. Rácz G, Takács H, Kormányos Á, Polestyuk B, Borbás J, Gyenes N, Schvartz N, Németh G, Kincses ZT, Sepp R, Nagy V (2022) Screening for Myocardial Injury after Mild SARS-CoV-2 Infection with Advanced Transthoracic Echocardiography Modalities. Diagnostics 12:1941. doi: 10.3390/diagnostics12081941

78. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E (2021) Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clin Microbiol Infect 27:1250–1261. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015

79. RKI EB (2020) RKI - Archiv 2020 - Beschreibung des bisherigen Ausbruchsgeschehens mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 in Deutschland (Stand: 12. Februar 2020). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/07/Art_02.html. Accessed 4 Jan 2023

80. RKI F nach A (2023) RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.html. Accessed 4 Jan 2023

81. RKI, Fallzahlen in Deutschland (2023) RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html. Accessed 4 Jan 2023

82. Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, Carapella V, Borlotti A, Monteiro D, Thomaides-Brears H, Kelly M, Dennis A, Banerjee R, Robson M, Brady M, Lip GYH, Bull S, Heightman M, Ntusi N, Banerjee A (2023) Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. Open Heart 10:e002241. doi: 10.1136/openhrt-2022-002241

83. Ródenas-Alesina E, Rodríguez-Palomares J, Bach-Oller M, Jordán P, Badia C, Herrador L, García-de-Acilu M, Clau-Terré F, González-del-Hoyo M, Fernández-Galera R, Servato L, Casas G, Bañeras J, Ferreira-González I (2022) Echocardiographic assessment of COVID19 sequelae in survivors with elevated cardiac biomarkers. International Journal of Cardiology 360:104–110. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.070

84. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA (2012) A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. European Heart Journal 33:724–733. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016

85. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M (2012) Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. Circ: Cardiovascular Imaging 5:596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321

86. Schellenberg J, Matits L, Bizjak DA, Deibert P, Friedmann-Bette B, Göpel S, Merle U, Niess A, Frey N, Morath O, Erz G, Peter RS, Nieters A, Rothenbacher D, Kern WV, Steinacker JM (2025) Cardiac structure and function 1.5 years after COVID-19: results from the EPILOC study. Infection 53:1685–1697. doi: 10.1007/s15010-025-02481-4

87. Schellenberg J, Matits L, Bizjak DA, Kersten J, Kirsten J, Vollrath S, Steinacker JM (2023) Assessment of myocardial function and cardiac performance using left ventricular global longitudinal strain in athletes after COVID-19: a follow-up study. Front Cardiovasc Med 10:1240278. doi: 10.3389/fcvm.2023.1240278

88. Setty P, Padmanabha B, Doddamani B (2013) Correlation between obesity and cardio respiratory fitness. Int J Med Sci Public Health 2:300. doi: 10.5455/ijmsph.2013.2.298-302

89. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, Rizkala A, Lukashevich I, O'Meara E, Ryan JJ, Shah SJ, Mullens W, Zile MR, Lam CSP, McMurray JJV, Solomon SD (2019) Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology 74:2858–2873. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.063

90. Shimoni O, Korenfeld R, Goland S, Meledin V, Haberman D, George J, Shimoni S (2021) Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients Recovered from COVID-19 Disease: Correlation with Exercise Capacity. Biology 10:1201. doi: 10.3390/biology10111201

91. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, Lerum TV, Stavem K, Edvardsen A, Ingul CB (2021) Cardiopulmonary exercise capacity

and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. Eur Respir J 58:2100996. doi: 10.1183/13993003.00996-2021

92. Sljivic A, Pavlovic Kleut M, Bukumiric Z, Celic V (2018) Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction. PLoS ONE 13:e0199439. doi: 10.1371/journal.pone.0199439

93. Smiseth OA, Donal E, Penicka M, Sletten OJ (2021) How to measure left ventricular myocardial work by pressure–strain loops. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 22:259–261. doi: 10.1093/ehjci/jeaa301

94. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W (2017) Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. Cardiol J 24:563–572. doi: 10.5603/CJ.a2017.0051

95. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV (2022) A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. The Lancet Infectious Diseases 22:e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

96. Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A (2020) Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Res Cardiol 109:1549–1566. doi: 10.1007/s00392-020-01727-5

97. Stoichescu-Hogea G, Buleu FN, Christodorescu R, Sosdean R, Tudor A, Ember A, Brie DM, Drăgan S (2021) Contribution of Global and Regional Longitudinal Strain for Clinical Assessment of HFpEF in Coronary and Hypertensive Patients. Medicina 57:1372. doi: 10.3390/medicina57121372

98. Thiele K, Balfanz P, Müller T, Hartmann B, Spiesshoefer J, Grebe J, Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Daher A (2022) Cardiopulmonary work up of patients with and without fatigue 6 months after COVID-19. Sci Rep 12:18038. doi: 10.1038/s41598-022-22876-9

99. TK (2022) TK-Gesundheitsreport 2022: Krankenstand durch Long-COVID | Die Techniker - Presse & Politik. https://www.tk.de/presse/themen/praevention/gesundheitsstudien/gesundheitsreport-2022-long-covid-krankenstand-2130826?tkcm=aaus. Accessed 5 Jan 2023

100. Tran D (2018) Cardiopulmonary Exercise Testing. In: Guest PC (ed) Investigations of Early Nutrition Effects on Long-Term Health. Springer New York, New York, NY, pp 285–295

101. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E (2023) Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. Trends in Endocrinology & Metabolism 34:321–344. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.002

102. Van Voorthuizen EL, Van Helvoort HAC, Peters JB, Van Den Heuvel MM, Van Den Borst B (2022) Persistent Exertional Dyspnea and Perceived Exercise Intolerance After Mild COVID-19: A Critical Role for Breathing Dysregulation? Physical Therapy 102:pzac105. doi: 10.1093/ptj/pzac105

103. Vera-Pineda R, Carrizales-Sepúlveda EF, Morales-Rendón EJ, Ordaz-Farías A, Solís JG, Benavides-González MA, Flores-Ramírez R (2023) Echocardiographic manifestations during the first 3 months after an episode of COVID-19 and their relationship with disease severity and persistence of symptoms. The American Journal of the Medical Sciences 366:32–37. doi: 10.1016/j.amjms.2023.04.002

104. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP (2015) Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography 28:183–193. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003

105. Vollrath S, Bizjak DA, Zorn J, Matits L, Jerg A, Munk M, Schulz SVW, Kirsten J, Schellenberg J, Steinacker JM (2022) Recovery of performance and persistent symptoms in athletes after COVID-19. PLoS ONE 17:e0277984. doi: 10.1371/journal.pone.0277984

106. Vonbank K, Lehmann A, Bernitzky D, Gysan MR, Simon S, Schrott A, Burtscher M, Idzko M, Gompelmann D (2021) Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. Front Med 8:773788. doi: 10.3389/fmed.2021.773788

107. Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, Li H, Xu L (2021) Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 23:14. doi: 10.1186/s12968-021-00710-x

108. Wassermann K, Pothoff G, Subbe C, Bahra J, Hilger HH (1994) Air trapping and cardiopulmonary exercise testing in patients with mild to moderate bronchial obstruction: clinical role of trapped gas measurements. Z Kardiol. 83 Suppl 3:149-54

109. Wei Z, Geng Y, Huang J, Qian H (2020) Pathogenesis and management of myocardial injury in coronavirus disease 2019. Eur J Heart Fail 22:1994–2006. doi: 10.1002/ejhf.1967

110. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, Tiksnadi BB, Martanto E, Martha JW, Purnomowati A, Akbar MR (2021) Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. j intensive care 9:9. doi: 10.1186/s40560-020-00519-3

111. Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long III WB, Gubler KD, Edlich R (2006) Physical Fitness Assessment: An Update. J Long Term Eff Med Implants 16:193–204. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v16.i2.90

112. Winkler NE, Anwer S, Reeve KA, Michel JM, Kasel AM, Tanner FC (2023) Right vs. left ventricular longitudinal strain for mortality prediction after transcatheter aortic valve implantation. Front Cardiovasc Med 10:1252872. doi: 10.3389/fcvm.2023.1252872

113. Wirth KJ, Scheibenbogen C (2022) Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. Medicina 58:419. doi: 10.3390/medicina58030419

114. Wu C, Hu X, Song J, Du C, Xu J, Yang D, Chen D, Zhong M, Jiang J, Xiong W, Lang K, Zhang Y, Shi G, Xu L, Song Y, Zhou X, Wei M, Zheng J, The first batch of medical teams from Shanghai to support Hubei, China and study group (2020) Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)

115. Wu X, Deng K-Q, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H, Zhang C, He T, Zheng F, Wang H, Zhang XA, Caillon A, Yuan Y, Wang X, Xu H, Lu Z (2021) Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. Front Cardiovasc Med 8:654405. doi: 10.3389/fcvm.2021.654405

116. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH (2018) Research to Practice. JACC: Cardiovascular Imaging 11:1196–1201. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005

117. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH (2013) Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography 26:185–191. doi: 10.1016/j.echo.2012.10.008

118. Yong SJ (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infectious Diseases 53:737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397

119. Young KA, Krishna H, Jain V, Hamza I, Scott CG, Pellikka PA, Villarraga HR (2022) Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. J Am Soc Echocardiogr 35:1055–1063. doi: 10.1016/j.echo.2022.06.007

120. Zhang S, Liu Y, Jiang L, Wang Z, Liu W, Zuo H (2022) Diagnostic Accuracy of Global Longitudinal Strain for Detecting Exercise Intolerance in Patients with Ischemic Heart Disease. JCDD 10:10. doi: 10.3390/jcdd10010010

Danksagung

Die letzte Seite möchte ich nutzen, um mich zu bedanken. Dabei ist an erster Stelle die Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin der Universität Ulm zu nennen, die die Durchführung der EPILOC-Studie in Ulm organisiert und durchgeführt hat, auf deren Grundlage meine Arbeit beruht. Ich bedanke mich bei Sophia Caroline von Frese von Issendorff für die gute Zusammenarbeit bei der Auswertung. Zu erwähnen ist Dr. Jana Schellenberg, die meine Ansprechpartnerin während der Studiendurchführung war. Ebenfalls danke ich Lynn Matits für die statistische Beratung und motivierende Worte. Auch bei PD Dr. Daniel Bizjak möchte ich mich bedanken für die Ermutigung während der Auswertungsphase und Tipps im Schreibprozess. Weiterer Dank gilt Professor Dr. Dr. Steinacker für die Möglichkeit in seinem Institut zu promovieren.

Ein vierjähriges Dissertationsprojekt braucht aber auch private Unterstützung. Danke für Appelle an das Durchhaltevermögen und das Interesse an meiner Arbeit gilt meiner ganzen Familie. Ganz besonders auch an Elena, die mir ein gutes Vorbild war, mich motiviert und bei Rückschlägen unterstützt hat.

Lebenslauf

Name	Stehr
Vorname	Franz Gregor
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Geburtsjahr	1999

Seit 2025	Assistenzarzt für Innere Medizin am Klinikum Kempten
2024-2025	Praktisches Jahr am Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Klinikum Kempten
Seit 2021	Doktorand im Institut für Sport- und Rehabilitationsmedizin der Universität Ulm
2018-2025	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm