

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiale Dysfunktion bei Patient\*innen mit Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion  
Cardiac dysfunction in patients with fatigue syndrome after COVID-19 infection

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Haas  
aus Kitzbühel

**Datum der Promotion:** 30.11.2023

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
1.1. TABELLENVERZEICHNIS.....	4
1.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	4
<b>2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>4. EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
4.1. COVID-19 .....	10
4.1. LONG-COVID 19 UND POST-COVID-19.....	10
4.1. FATIGUE UND LONG- UND POST-COVID-19 .....	11
4.2. CHRONIC FATIGUE-SYNDROM (CFS).....	12
4.3. COVID-19, KARDIALE BETEILIGUNG UND KARDIALE LANGZEITKOMPLIKATIONEN .....	13
4.4. KARDIALE BETEILIGUNG BEI LONG-, POST -COVID-19 UND FATIGUE-SYNDROM .....	16
4.5. KARDIALE ULTRASCHALLDIAGNOSTIK .....	18
4.6. ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	18
4.6.1. LINKSVENTRIKULÄRE SYSTOLISCHE FUNKTION.....	18
4.6.2. HERZMECHANIK .....	19
4.6.1. SPECKLE TRACKING UND STRAIN .....	20
4.6.2. GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN (GLS) .....	22
4.6.1. ANALYSE DER MYOKARDARBEIT.....	23
4.6.2. FRAGESTELLUNG .....	24
<b>5. METHODEN</b> .....	<b>25</b>
5.1. PATIENT*INNENKOLLEKTIV .....	25
5.1.1. EINSCHLUSSKRITERIEN .....	26
5.1.2. SUBGRUPPEN-ANALYSE .....	26
5.1.2.1. ETABLIERUNG DER KONTROLLGRUPPE .....	26
5.1.2.2. ERHEBUNG DER MEDIZINISCHEN DATEN UND FRAGEBÖGEN.....	26
5.1.2.2.1. DEUTSCHER HERZINSUFFIZIENZ-TEST .....	27
5.1.2.2.2. EORTC QLQ-C30 FRAGEBOGEN .....	28
5.1.2.2.3. WHO-5 FRAGEBOGEN.....	32
5.1.2.1. BELASTUNGS-EKG .....	33
5.2. AUFNAHME DER ECHOKARDIOGRAPHIEBILDER .....	34
5.2.1. OFFLINE ANALYSE MIT ECHOPAC.....	34
5.2.2. 2D SPECKLE TRACKING STRAIN ANALYSE .....	34
5.2.2.1. AUSWAHL DES ZU ANALYSIERENDEN LOOPS, EKG- UND ZEITMARKER .....	35
5.2.2.2. MARKIERUNG DER REGION OF INTEREST (ROI) .....	35
5.2.3. ANALYSE DER MYOKARDARBEIT.....	36
5.2.4. ERFASSTE MESSWERTE .....	37
5.3. STATISTIK UND ABBILDUNGEN .....	38
5.3.1. ALLGEMEINES .....	38
5.3.2. VERGLEICH ZWISCHEN PATIENT*INNEN UND KONTROLLGRUPPE ANHAND KONVENTIONELLER PARAMETER, SOWIE STRAIN	38

<b>6. ERGEBNISSE</b> .....	<b>39</b>
6.1. KLINISCHE CHARAKTERISTIKA .....	39
6.2. SYMPTOMATIK UND LABOR DER PATIENT*INNEN .....	41
6.1. FRAGEBOGENAUSWERTUNG.....	42
6.1.1. DEHIT FRAGEBOGEN .....	42
6.1.2. WHO-5 FRAGEBOGEN.....	47
6.2. EORTC QLQ-C30 FRAGEBOGEN AUSWERTUNG .....	52
6.3. KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE .....	55
6.4. SPECKLE TRACKING STRAIN DATEN, MYOKARDARBEITSANALYSE .....	60
6.1. LANGZEIT-BLUTDRUCK.....	61
6.2. LANGZEIT-EKG .....	62
6.2.1. SUPRAVENTRIKULÄRE EXTRASYSTOLEN .....	62
6.2.2. VENTRIKULÄRE EXTRASYSTOLEN.....	62
6.3. BELASTUNGS-EKG-AUSWERTUNG.....	62
<b>7. DISKUSSION</b> .....	<b>63</b>
7.1. LEITFRAGEN.....	63
7.2. DEMOGRAPHISCHE ANALYSE- ROLLE DES GESCHLECHTS UND DES BMI .....	65
7.3. VERGLEICH DER KLINIK ZWISCHEN PATIENT*INNEN- UND KONTROLLGRUPPE .....	66
7.4. ANALYSE DES DEHIT-FRAGEBOGENS.....	68
7.5. EVALUATION DES WHO-5 FRAGEBOGENS.....	68
7.1. EVALUATION DES EORTC QLQ-C30 FRAGEBOGENS .....	70
7.2. ECHOKARDIOGRAPHISCHE ANALYSE IN DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE .....	71
7.3. ECHOKARDIOGRAPHISCHE ANALYSE IN DER PATIENT*INNENGRUPPE VS KONTROLLGRUPPE.....	72
7.4. MYOKARDARBEITSANALYSE IN DER PATIENT*INNENGRUPPE VS KONTROLLGRUPPE .....	75
7.5. SCHLUSSFOLGERUNG .....	76
7.6. LIMITATIONEN .....	78
<b>8. ANHANG</b> .....	<b>79</b>
8.1. LITERATURVERZEICHNIS.....	79
8.2. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	90
8.3. LEBENSLAUF .....	91
8.4. DANKSAGUNG .....	93
8.5. BESCHEINIGUNG STATISTIK .....	94

## 1.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Myokardarbeitsanalyse Normwerte .....	24
Tabelle 2 DeHiT-Fragebogen (121) und Score zur Auswertung der Fragen .....	27
Tabelle 3 EORTC QLQ-C30 Fragebogen und Score zur Auswertung der Fragen mit freundlicher Genehmigung der EORTC Quality of Life Group (126).....	30
Tabelle 4: WHO-5 Fragebogen und Score zur Auswertung der Fragen (127) .....	33
Tabelle 5 klinische Charakteristika der Patient*innen (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). ns= $p>0,05$ und somit nicht signifikant.....	39
Tabelle 6 klinische Charakteristika der Subgruppenanalyse. Patient*innen mit Chronic-Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient*innen (n=10). ns= $p>0,05$ und somit nicht signifikant .....	41
Tabelle 7 DeHiT-Fragebogen Auswertung zwischen der Patient*innengruppe (n=26) und der Kontrollgruppe (n=26).....	43
Tabelle 8 DeHiT-Auswertung der Chronic Fatigue Patient*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und der Post-COVID-19 Patient*innen (n=10).....	45
Tabelle 9 WHO-5 Fragebogenauswertung zwischen der Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26), .....	47
Tabelle 10 WHO-5 Fragebogen- Auswertung der Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26) .....	49
Tabelle 11 WHO-5 Fragebogen-Analyse zwischen der Chronic Fatigue Patient*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient*innen (n=10) .....	51
Tabelle 12 EORTC QLQ-C30 Fragebogenauswertung zwischen Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). ns = $p>0,05$ und nicht signifikant. ....	53
Tabelle 13 EORTC QLQ-C30 Fragebogenauswertung zwischen Chronic Fatigue Patient*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient*innen (n=10). ns = $p>0,05$ und nicht signifikant.....	55
Tabelle 14 Konventionelle Echokardiographieparameter der Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). Ns bedeutet $p>0,05$ und ist nicht signifikant. ....	56
Tabelle 15 Subgruppen-Echokardiographische Analyse der Chronic Fatigue Patient*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Long/Post-COVID-19 Patient*innen (n=10). Ns bedeutet $p>0,05$ und ist nicht signifikant. ....	59
Tabelle 16 Myokardarbeitsanalyse der Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). Ns bedeutet $p>0,05$ und ist nicht signifikant. ....	60
Tabelle 17 Subgruppen- Myokardarbeitsanalyse der Chronic Fatigue Patient*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Proband*innen (n=10). Ns bedeutet $p>0,05$ und ist nicht signifikant.....	61
Tabelle 18 Langzeit-Blutdruck Werte der 26 Patient*innen.....	62

## 1.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung der radial, circumferential, longitudinale Kontraktionskomponenten. Modifiziert nach der Abbildung von Blessberger et al. (103). .	21
Abbildung 2 Darstellung der linksventrikulären myokardialen Deformation Modifiziert nach der Abbildung von Blessberger et al. (103).....	22
Abbildung 3 Scoreberechnung funktionale Skala .....	29
Abbildung 4 Scoreberechnung Globaler Gesundheitsstatus.....	29
Abbildung 5: Region of Interest (ROI). Journal für Kardiologie. Austrian Journal of Cardiology. URL: <a href="https://www.kup.at/kup/pdf/14325.pdf">https://www.kup.at/kup/pdf/14325.pdf</a> . Zugriffsdatum: 02.07.22. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Krause & Pachernegg GmbH.....	35

Abbildung 6: Bull's Eye View mit 17 linksventrikulären Segmenten.....	36
Abbildung 7: Messung der Myokardarbeitsanalyse. A) Druck-Dehnungs-Schleife, B) Balkendiagramm mit Darstellung der konstruktiven und unproduktiven Arbeit, C) Bull's eye des GWI, D) Ergebnisse der Myokardarbeitsanalyse: Globaler Arbeitsindex (GAI=GWI), Globale konstruktive Arbeit (GKA), Globale unproduktive Arbeit (GUA), Globale Arbeitseffizienz (GAE).....	37
Abbildung 8 Boxplot Vergleich BMI der Patient*innen (n=26) und Kontrollen (n=26) ** p<0,003 .....	40
Abbildung 9 Boxplot des DeHiT-Scores zwischen den Patient*innen (n=26) und Kontrollen (n=26) **** p<0,0001 .....	42
Abbildung 10 Boxplot Gesamtpunktevergleich des WHO-5 Fragebogens zwischen der Patient*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26) ****p<0,0001 .....	48
Abbildung 11 Streudiagramm: Vergleich der Lebensqualität zwischen Kontroll- (n=26) und Patient*innengruppe (n=26) anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogen. ****p<0,0001 ...	53
Abbildung 12 Boxplot LVEF der Patient*innen (n=26) und Kontrollgruppe (n=26) im Vergleich ** p < 0,006 .....	56
Abbildung 13 Boxplots a) E' septal der Patient*innen (n=26) und Kontrollen (n=26).....	58
Abbildung 14 Boxplot des Strains zwischen Patient*innen (n=26) und der Kontrollgruppe (n=26), ns=p>0,05. Absolute Werte siehe Tabelle 16.....	61

## 2. Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
4CH	Vierkammerblick
A	Blutflussgeschwindigkeit während des späten diastolischen Einstroms
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
BMI	Body Mass Index
CBF	Campus Benjamin Franklin
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CEB	Computerized Eyeballing
CRF	Chronische Fatigue-Syndrom oder Chronic Fatigue Syndrom
CRP	C reaktives Protein
CMR	Cardiac magnetic resonance
DeHiT	Deutscher Herzinsuffizienz-Test
DT E	Dezelerationszeit der frühen transmitralen Blutflussgeschwindigkeit
E	Blutflussgeschwindigkeit während des frühen diastolischen Einstroms
E`	Geschwindigkeit der basalen Myokardgeschwindigkeit während des frühen diastolischen Einstroms
EKG	Elektrokardiogramm

EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life of Cancer Patients
GCW	Globale konstruktive Arbeit
GSL	Globaler longitudinaler Strain
GWE	Globale Arbeitseffizienz
GWI	Globaler Arbeitsindex
GWW	Globale verschwendete Arbeit
HF	Herzfrequenz
IMP	left ventricular index of myocardial performance
LA	Linkes Atrium
LAV-Index	Maximales linksatriales Volumen
LV	Linker Ventrikel
LVDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
M	Mittelwert
ME	Myalgische Enzephalomyelitis
MR	Magnetresonanz
MV	Mitralklappe
MV A Vmax	Späte diastolische Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe, Peak A
MV E Vmax	Frühe diastolische Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe, Peak E
MV E/A	Verhältnis von früher und später diastolischer Blutflussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe, Peak E zu A
E/E'	Verhältnis der Peak E Blutflussgeschwindigkeit zur Peak E' Gewebedoppler Geschwindigkeit
NT-pro BNP	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide
P	Signifikanzwert
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterien Druck während der Systole
PCR	Polymerase chain reaction
PCW	Physical Working Capacity
PEM	Post-exertional Malaise
RA	Rechtes Atrium
RAV	Rechtsatriales Volumen

RAVI	Maximales rechtsatriales Volumen
ROI	Region of Interest (Messzelle)
RR	Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TAPSE	Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus während der Systole
TDI	Tissue Doppler Imaging
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UCG	Ultraschallkardiographie
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
QoL	Quality of Life
Vmax	Maximale Blutflussgeschwindigkeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO-5	WHO-Five Well-Being Index

### 3. Zusammenfassung

#### **Wissenschaftlicher Hintergrund:**

Die COVID-19 Pandemie beeinflusst die Menschheit global seit drei Jahren tagtäglich. Bisher gibt es weltweit Millionen bestätigte COVID-19 Fälle. Eine steigende Anzahl der Infizierten haben auch Wochen bis Monate nach der Infektion noch weiterhin gesundheitliche Probleme und leiden unter anderem an Fatigue. Die Fälle von Long/Post-COVID-19 und Chronic Fatigue Syndrom werden zu einer weiteren Herausforderung der Ärzt\*innen und des Gesundheitssystems. Aus diesem Grund ist es wichtig, Instrumente zu implementieren, die symptomorientierte Merkmale aufdecken, eine frühzeitige Diagnose erzielen und somit eine zielgerichtete Therapie einleiten können.

#### **Fragestellung:**

Ziel dieser Studie ist es zu evaluieren, inwieweit die Herzstruktur und Herzfunktion bei Patient\*innen mit Fatigue – Syndrom nach COVID-19 Infektion charakterlich im Zusammenhang mit den Symptomen steht. Stärken und Schwächen der verschiedenen echokardiographischen Parameter sollen identifiziert werden, um Empfehlungen für die Anwendung in der klinischen Praxis zu erarbeiten.

## **Methodik:**

In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 26 Patient\*innen mit Chronic Fatigue Syndrom und Long/Post-COVID-19 nach COVID-19 Infektion mit 26 Kontrollen nach Geschlecht und Alter gematcht. Es erfolgte eine Fragebogenauswertung des DeHiT, des WHO-5 Fragebogens sowie des EORTC QLQ-C30 Fragebogens. Zudem wurde eine transthorakale Echokardiographie ausgeführt und anschließend eine Deformations-Imaging Analyse mittels Speckle-Tracking-Parameter durchgeführt.

## **Ergebnisse:**

Bei Patient\*innen mit Fatigue nach COVID-19 Infektion zeigte sich ein reduzierter DeHiT-Score ( $p=0,0001$ ). Ebenso wurde eine eingeschränkte Lebensqualität der Individuen laut des EORTC QLQ-C30 Fragebogens sowie des WHO-5 Fragebogens festgestellt ( $p=0,0001$ ). Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Patient\*innen und Kontrollen anhand konventioneller transthorakaler Echokardiographie gefunden werden, jedoch ist keine Signifikanz im Deformations-Imaging mittels Speckle-Tracking-Parameter zu dokumentieren.

## **Schlussfolgerung:**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Herzstruktur und Herzfunktion bei Patient\*innen mit Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion laut unserer erhobenen prospektiven Studie nicht beeinträchtigt ist. Anhand unserer Studie zeigen die Patient\*innen eine verminderte LVEF, einen vergrößerten LAVI sowie eine verminderten GLS im Vergleich zur Kontrollkohorte. Der GWI sowie der GWW sind in der Patient\*innenkohorte niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die Parameter für  $E'$  und  $E/E'$  sowie TR Vmax sind in der Patient\*innengruppe signifikant höher als in der Vergleichskohorte. Es sind weitere Studien mit einer größeren Patient\*innenpopulation nötig, um die Langzeitfolgen von COVID-19 zu verstehen.

## **Abstract**

### **Background**

The COVID-19 pandemic has been influenced everyday life for the past three years. So far there have been a vast number of confirmed COVID-19 cases worldwide. An increasing number of those affected still experience health issues weeks to months after infection and suffer from fatigue, alongside other things. The cases of Long-COVID and Chronic Fatigue Syndrome have become yet another challenge not only for doctors but also for the healthcare system as a whole. Therefore, it is important to implement instruments that

uncover symptom-oriented features, achieve early diagnosis and consequently initiate a targeted therapy.

### **Aim**

The aim of this study is to evaluate to what extent the heart structure and function are cause for the symptoms in patients with Fatigue Syndrome following a COVID-19 infection. Strengths and weaknesses of the various echocardiographic parameters are to be identified in order to develop recommendations for their use in daily clinical practice with the ultimate purpose of preventing cardiac dysfunction.

### **Methods**

In this prospective study, a total of 26 patients with Chronic Fatigue Syndrome after a COVID-19 infection and people with Postviral Syndrome were matched with 26 controls according to gender and age. The DeHiT test, the WHO-5 questionnaire as well as the EORTC QLQ-C30 questionnaire were evaluated. In addition, a transthoracic echocardiography was performed followed by a Deformation Imaging Analysis using Speckle Tracking parameters.

### **Results**

It was found that the DeHiT score is reduced in patients with fatigue ( $p=0.0001$ ) and the quality of life of the individuals according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire and the WHO-5 questionnaire is reduced ( $p=0, 0001$ ). Significant differences between patients and controls could be found using conventional transthoracic echocardiography, but no significance could be documented in Deformation Imaging using Speckle Tracking parameters.

### **Conclusion**

In summary, it can be said that, according to our prospective study, the heart structure and function in patients with Fatigue Syndrome after a COVID-19 infection is not impaired. Based on our study, the patients show a reduced LVEF, an enlarged LAVI and a reduced GLS compared to the control cohort. The GWI and the GWW are lower in the patient cohort than in the comparison group. The parameters for E' and E/E' as well as TR Vmax are significantly higher in the patient group than in the comparison cohort. Further studies with a larger patient population are needed to understand the long-term consequences of COVID-19.

## 4. Einleitung

### 4.1. COVID-19

Das Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) wurde ursprünglich im Dezember 2019 in der chinesischen Provinz Hubei in Wuhan als Erreger einer Reihe atypischer Atemwegserkrankungen identifiziert. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) ist eine durch SARS-CoV-2 verursachte Virusinfektion. Diese Infektion betrifft hauptsächlich das pulmonologische System mit primären Manifestationen wie Fieber, Husten und Kurzatmigkeit (1).

Die Krankheit SARS-CoV-2, die als COVID-19 bezeichnet wird, wurde am 11. März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) offiziell zur Pandemie erklärt (2). Nach Angaben der WHO gibt es zum 30. November 2022 639.132.486 bestätigte Fälle von COVID-19, darunter 6.614.082 Todesfälle (3).

Hinsichtlich des klinischen Profils und der Krankheitssymptomatik unterscheiden sich die von COVID-19 betroffenen Personen stark in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild (4). Einige Personen leiden an Symptomen, die im Allgemeinen mit anderen viralen Atemwegserkrankungen vergleichbar sind, wie Fieber, Husten, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Halsschmerzen (5). Es kann in vielen Fällen aber auch zu schweren Komplikationen wie respiratorisches Versagen, Sepsis bis hin zum Tod führen. In der akuten Phase von COVID-19 wurde ebenso über verschiedene andere systemische Auswirkungen berichtet, einschließlich kardiologischer, gastrointestinaler, renaler, hepatologischer, rheumatologischer und neurologischer Symptome (6). Während der akute Verlauf und die Präsentation von COVID-19 in der Öffentlichkeit weiterhin große Besorgnis erregt, wächst zugleich das öffentliche und akademische Interesse an den chronischen Folgen der Krankheit (7).

### 4.1. Long-COVID 19 und Post-COVID-19

Es wird zunehmend anerkannt, dass SARS-CoV-2 nach der Genesung von den akuten Symptomen einer Infektion zu langfristigen Komplikationen führen kann.

Die WHO definiert das Long-COVID-19 als Konstellation von Langzeitsymptomen, die manche Menschen erleben, nachdem sie an einer COVID-19 Infektion erkrankt sind (8).

Basierend auf neuerer Literatur werden die Langzeitfolgen von COVID-19 in zwei Kategorien unterteilt. Dazu zählen zum einen das subakute COVID-19 oder auch das Long-COVID-19, welches sich durch Symptome vier bis zwölf Wochen nach der akuten COVID-19 Infektion auszeichnet. Dem gegenüber wird zum anderen das Post-COVID-19-Syndrom

einer zweiten Kategorie zugeordnet, welches länger als 12 Wochen nach Ausbruch der akuten COVID-19 Infektion noch besteht (9) (10).

Die betroffenen Patient\*innen entwickeln eine Vielzahl von mittel- und langfristigen Auswirkungen. Dazu zählen Müdigkeit, Atemnot und kognitive Dysfunktion, wie zum Beispiel Vergesslichkeit oder eine Regression an geistiger Konzentration und Klarheit. Einige Menschen erleben auch psychologische Folgen von COVID-19, wie zum Beispiel Posttraumatische Belastungsstörung und Depression. (8).

Neue Daten deuten darauf hin, dass dem Post-COVID-19-Syndrom mehrere und/oder synergistische Kausalmechanismen zugrunde liegen könnten. Es können genetische Wirtsfaktoren, vorbestehende Läsionen von COVID-19-Zielorganen und akutes COVID-19-Organversagen beteiligt sein. Des Weiteren können Modifikationen in der Immunantwort auf das Virus und virale Mechanismen hinzukommen, wie zum Beispiel die Etablierung von Reservoirs, Latenzzustände oder sogar die potenzielle virale Integration in das Wirtsgenom (11). Eine Dysregulation der Immunantwort beeinflusst auch die physiologischen Funktionen des vaskulären Endothels und dementsprechend könnte die Persistenz endothelialer Entzündungsmechanismen das Auftreten chronischer Symptome vermitteln (12)

Darüber hinaus können unbekannte oder schlecht definierte Faktoren das Auftreten längerer Symptome beeinflussen, ebenso wie biopsychosoziale Umstände im Zusammenhang mit COVID-19.

Die Prävalenz des Post-COVID-19-Syndroms ist heterogen. Laut Daten des britischen Office for National Statistics (ONS) blieben von mehr als 20.000 Personen, die positiv getestet wurden, 13,7% davon nach 12 Wochen weiterhin symptomatisch (13). In einer weiteren britischen Erhebung betrug die Häufigkeit der Beschwerden 37% zwischen 3 bis 6 Monaten nach Akutinfektion (14). In Deutschland zeigten 62% der Betroffenen prolongierte Beschwerden nach mindestens 3 Monaten (15). Die Metaanalyse von Chen et al. (16) stellte eine globale Post-COVID-19-Erkrankungsprävalenz von 43% dar.

Daraus geht hervor, dass Long-Covid-19 und Post-COVID-19 zahlreiche Langzeitfolgen mit sich bringen kann und Fatigue dabei zu den häufigsten Symptomen zählt.

#### **4.1. Fatigue und Long- und Post-COVID-19**

Müdigkeit und kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den häufigsten Symptomen des Long- und Post-COVID-19-Syndroms.

Die Meta-Analyse von Ceban et al. (17) zeigte, dass unter den Post-COVID-19-Patient\*innen, 32 % (n=25.268) davon an Müdigkeit litten und 22 % eine kognitive

Beeinträchtigung aufwiesen. Eine weitere Studie von Halpin et al (18) berichtete bei mehr als zwei Drittel der Long-COVID-19 Patient\*innen anhaltende Müdigkeit. Ein Irisches Forschungsteam untersuchte 128 Patient\*innen nach SARS-CoV-2-Infektion und stellte fest, dass im Median 10 Wochen nach den ersten COVID-19-Symptomen 52 % der Erkrankten über anhaltende Müdigkeit berichteten und 31 % davon arbeitsunfähig blieben. Es gab keine Assoziation der Long- Post-COVID-Müdigkeit mit der Schwere der akuten Erkrankung oder mit routinemäßigen Labormarkern für Entzündung und Zellumsatz (19). Eine mögliche Erklärung für die chronische Müdigkeit bei Long-COVID-19 kann eine chronisch, geringgradige Neuroinflammation sein, die oftmals als indirekte Folge der Infektion entsteht (20) (21). In diesem Zusammenhang kann es bei einer SARS-CoV2 Infektion zu einem direkten Eindringen der Viren ins Gehirn kommen, die beispielsweise über das olfaktorische Epithel und der Lamina cribrosa des Bulbus olfactorius oder durch die transsynaptische Ausbreitung entlang befallener Nervenbahnen ins Zentrale Nervensystem gelangen (21). Die Studie von Hives et al. (22). zeigt, dass proinflammatorische Komponenten, Zytokine wie das Interferon gamma und das Interleukin 7 festgestellt wurden, die die neurologische Regulation des glymphatischen Systems beeinträchtigen, wie sie beim Chronic Fatigue Syndrom beobachtet wird. Wie in einer anderen Stelle in einer tierexperimentellen Studie beschrieben (23), kann eine Neuroinflammation durch die Wirkung verschiedener Zytokine Müdigkeit hervorrufen, die möglicherweise auf einen „Müdigkeitskern“ wirken. Es handelt sich bei diesem „Müdigkeitskern“ um eine Ansammlung von Neuronen, die sich der Verringerung energieverbrauchender Aktivitäten widmen. Ein solches energiesparendes Verhalten bei einem infizierten oder verletzten Organismus würde helfen, die verfügbaren Energiespeicher auf den Heilungsprozess zu fokussieren (24). Die Long-COVID-19 Patient\*innen haben oft Symptome gemeinsam mit Patient\*innen, die an dem Chronic Fatigue-Syndrom leiden (25).

#### **4.2. Chronic Fatigue-Syndrom (CFS)**

Die tiefgreifende, anhaltende Erschöpfung bei den Long-Covid-19 Patient\*innen teilt Merkmale mit dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS). Das Chronic Fatigue Syndrom (CFS) oder auch myalgische Enzephalomyelitis (ME) genannt, ist eine schwere neuroimmunologische Erkrankung. Die CFS-Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung unter 1 % und in Deutschland sind ca 250.000 an ME/CFS betroffen (7).

ME/CFS ist ein klinischer Zustand, der sich durch unbegründete und anhaltende Müdigkeit nach Belastung auszeichnet. Dieser wird begleitet von einer Vielzahl an Symptomen im

Zusammenhang mit kognitiven, immunologischen, endokrinologischen und autonomen Dysfunktionen (26). Im Mittelpunkt der Erkrankung steht als Hauptsymptom eine eingeschränkte Fähigkeit Aktivitäten auszuführen, die vor der Krankheit ohne Einschränkung durchführbar waren. Dieser Rückgang des Aktivitätsniveaus tritt zusammen mit Müdigkeit auf und muss sechs Monate oder länger andauern, um die Diagnose zu stellen. Ein weiteres Kernsymptom wird Post-exertional Malaise (PEM) genannt. Beim Post-exertional Malaise treten Symptome nach körperlicher oder geistiger Belastung auf, die vor der Erkrankung keine Einschränkung darstellten. In der PEM kann eine Bandbreite von Symptomen verstärkt werden, wie zum Beispiel Einflüsse des autonomen Nervensystems, des Immunsystems, der Muskulatur, des Schlafes und der neurokognitiven Systeme (27). Um CFS zu diagnostizieren, sind zusätzlich zu den Kernsymptomen entweder Probleme mit dem Denken und dem Gedächtnis und oder Verschlechterung der Symptome im Stehen oder Sitzen, was als orthostatische Intoleranz bezeichnet wird, erforderlich (28).

Andere unspezifische Symptome, die auch von diesen Patient\*innen berichtet werden, sind Schwindel, Übelkeit, Anorexie, Kopfschmerzen und Nachtschweiß (29) (30). Die Betroffenen können auch unter Symptome des autonomen Nervensystems wie Herzrasen, Schwindel, Benommenheit und Blutdruckschwankungen leiden. Darüber hinaus können auch immunologische Symptome wie zum Beispiel ein starkes Krankheitsgefühl, Halsschmerzen und eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten (31).

#### **4.3. COVID-19, kardiale Beteiligung und kardiale Langzeitkomplikationen**

Infektionen mit COVID-19 betreffen am häufigsten die Lunge, können aber auch zu einer kardiovaskulären Beteiligung und kardiovaskulären Komplikationen führen. Das Herz kann entweder im Rahmen einer systemischen Infektion oder direkt durch Myokarditis oder Perikarditis sowie bei Hypoxie, Volumenüberlastung, Fieber oder thromboembolischen Komplikationen betroffen sein. Darüber hinaus haben vorbestehende kardiovaskuläre Grunderkrankungen einen erheblichen Einfluss auf die Prognose von Patient\*innen mit COVID-19-Infektionen (32). Das wahrscheinlichste Szenario für die kardiale Beteiligung bei Sars-Cov-2 umfasst eine multifaktorielle Ätiologie, die auf einer Synergiewirkung mehrerer Mechanismen basiert, sowohl direkt als auch indirekt (33). So kann es durch den entzündungsfördernden Zustand von SARS-CoV-2 zu einem Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies kommen und dahingehend zu einer endothelialen Dysfunktion, die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Bluthochdruck, Atherosklerose und anderen kardiovaskulären Erkrankungen spielt (33). Ein weiterer Mechanismus bezieht sich auf die

potenzielle Herunterregulierung des Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2) Expression im Herzen durch SARS-CoV (34). Das ACE2 ist ein Transmembranprotein, das eine schützende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System ausübt. Diese teilweise Abnahme der ACE2-Funktion führt zu dominanten Angiotensin-II-Effekten, einschließlich verstärkter Entzündung, Vasokonstriktion, Thromboseneigung und Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz (35) (36) (37). Dieser pathologische Mechanismus kann zu einer Dysfunktion der Kapillarendothelzellen führen, was eine mikrovaskuläre Dysfunktion induziert (38). Der ACE2-Rezeptor ist in verschiedenen Geweben weit verbreitet: Lunge, Nieren, Hoden, Haut und Gastrointestinaltrakt und wird im normalen Herzen stark exprimiert. Die Expression von ACE2 im Herzen ist auf das Endothel der Koronararterien, kardiale Myozyten, Fibroblasten, epikardiale Adipozyten und glatte Muskelzellen der Myokardgefäße beschränkt, was das Herz zu einem Hauptziel für die Coronavirus-Infektion und -Verletzung macht (39) (40) (41). Eine erhöhte Expression von ACE2 Rezeptoren, die in Geweben von Diabetiker\*innen und adipösen Patient\*innen beobachtet wird, fördert wahrscheinlich einen höheren Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zellen, wodurch die Anfälligkeit für Infektionen steigt und zu schlechteren Ergebnissen bei diesen Patient\*innen beiträgt (42) (43).

Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus bisher unklar ist, scheint das Myokarditis-ähnliche Syndrom einer der wichtigsten phänotypischen Ausdrucksformen der Herzschiädigung bei COVID-19 Patient\*innen zu sein. Mehrere Fallberichte von COVID-19 Patient\*innen zeigen akute Myokardschiädigung als Komplikationen, die mit einer akuten Myokarditis vereinbart sind (44-47). Eine deutsche Studie zeigte, dass 78 % der Kohorte zwei Monate nach der SARS-CoV-2-Positivität eine anhaltende Herzbeteiligung hatten, von denen 60 % anhaltende Anzeichen einer Myokarditis zeigten, die mit kardialer Magnetresonanz (CMR) aufgedeckt wurden (48). In der freiwilligen Stichprobenerhebung von Hanneman et al. (49) wurden 47 Patient\*innen innerhalb von 3 Monaten nach einer Diagnose von COVID-19 untersucht. Bei acht COVID-19 Erkrankten (17%) war eine myokardiale Entzündung mittels FDG-PET festzustellen (49).

Ebenso kann eine SARS-CoV-2-Infektion das Akute Koronarsyndrom (ACS)-Risiko erhöhen (50). Durch die systemische Entzündung des Virus kann es zu Koronarspasmen, Mikrothromben oder Plaquerupturen kommen, die als akutes Koronarsyndrom resultieren (51) (52) (53). In diesem Zusammenhang sezernieren aktivierte Makrophagen Kollagenasen, die den Hauptbestandteil der fibrösen Kappe der atherosklerotischen Plaques abbauen und somit zu Plaquerupturen führen können (52). Als Folge der Ruptur können aktivierte Makrophagen Gewebefaktoren sezernieren, die als Prokoagulans die

Thrombusbildung auslösen (52). Die COVID-19-Patient\*innen, die unter ACS litten, hatten häufig eine schwere Infektion, einen STEMI (80 %) und eine Mehrgefäßerkrankung (67 %). Ebenso waren die Sterblichkeitsrate (30 %) und die Wiedereinweisungen ins Krankenhaus nach drei Monaten (20 %) sehr hoch (54). Die effektive Inzidenz von ACS bei Patient\*innen mit COVID-19 ist noch unbekannt und wird wahrscheinlich aufgrund der relativen Unzugänglichkeit von Gesundheitsdiensten während der Pandemie unterschätzt (55, 56). Thromboembolische Erkrankungen stellen ein weiteres Mosaiksteinchen der SARS-CoV-2-Infektion dar, die häufig bei COVID-19 beobachtet wird und mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die Mechanismen, die diesen Gerinnungsanomalien zugrunde liegen, insbesondere der Hyperkoagulation, im Rahmen von COVID-19, sind unklar. Laut einer Hypothese kann es durch COVID-19 zu einer schweren Endothelzellschädigung kommen (57). Ebenso scheint es Merkmale einer starken lokalen pulmonalen thrombotischen Mikroangiopathie zu geben (58). Die Gerinnungsänderungen ahmen die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) nach, sind aber nicht identisch. Die gepoolte Inzidenzrate aus der Analyse von 19 Studien zeigte, dass etwa 28 % der COVID-19-Patient\*innen venöse thromboembolische Ereignisse entwickeln (59) (60). Die schwedische Studie von Katsoularis et al. demonstrierten, dass die Inzidenzraten 70 Tage nach COVID-19 für tiefe Venenthrombose, 110 Tage für Lungenembolie und 60 Tage für Blutungen signifikant erhöht waren nach COVID-19 Infektion (61). Die Studie von Fei Zhou et al. (4) berichtete über eine erhöhte Gerinnungsaktivität der COVID-19-Patient\*innen mit Lungenentzündung und über erhöhte D-Dimer-Spiegel bei der Aufnahme. Andere Erkenntnisse zeigten bei 6,7% der 4.120 COVID-19 Patient\*innen eine bestätigte venöse Thrombose (VT) (62). Eine weitere Studie von Gong et al. (63) sammelte 36 Studien mit 10.367 COVID-19-Patient\*innen und zeigte, dass die gepoolte Inzidenz von Lungenembolien 21 % betrug. Ausgehend von diesen Beweisen können venöse thromboembolische Ereignisse eine kritische Ursache für die Verschlechterung der RV-Funktion und -Leistung darstellen (64). Eine Studie von Kim et al. (65) zeigte, dass bei 35% der COVID-19 Patient\*innen eine RV-Dilatation und bei 15 % eine systolische RV-Dysfunktion festgestellt wurde. Eine andere Untersuchung zeigte bei 39% von 100 Personen mit COVID-19 eine RV-Dilatation und -Dysfunktion und bei 16 % davon eine LV-diastolische Dysfunktion, während eine reduzierte LV-EF nur bei < 10 % berichtet wurde (66).

Weitere Komplikationen, die durch eine SARS-CoV-2-Infektion hervorgerufen werden können, sind mögliche Herzrhythmusstörungen sowohl atrialen als auch ventrikulären Ursprungs sein (67, 68). In der Studie von Colon et al. (69) entwickelten 19 von 119 (16,5

%) Patient\*innen, die alle auf der Intensivstation aufgenommen wurden, neu aufgetretene Vorhoffarrhythmien, einschließlich Vorhofflimmern (63 %), Vorhofflattern (32 %) und Vorhoftachykardie (5 %). Atrioventrikulärer/ventrikulärer Block und QT-Verlängerung wurden im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion mit einer Inzidenz von 11,8 % bzw. 13 % berichtet (41).

Die Datenlage der Inzidenz einer Herzinsuffizienz durch COVID-19 Infektion ist sehr heterogen. Die Studie von Maestre-Muñiz et al.(70) berichtete über das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei 11 der 543 COVID-19 Überlebenden nach einem Jahr (2,0 %). Die effektive Inzidenz einer neuen Herzinsuffizienz durch COVID-19 Infektion betrug in einer amerikanischen Studie mit 6439 COVID-19 Patient\*innen 0,6% (71) (72).

So lässt sich zusammenfassen, dass wichtige kardiale COVID-19-Manifestationen Myokarditis, Perikarditis, akute Ischämie, Arrhythmien, Rechtsherzbelastung im Rahmen der Lungenembolie und Entwicklung einer Herzinsuffizienz sein können.

#### **4.4. Kardiale Beteiligung bei Long-, Post -COVID-19 und Fatigue-Syndrom**

Die Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Post-COVID-19 und der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde liegen, sind nicht eindeutig (73) (74) . Zu den mutmaßlichen Pathologien zählen unter anderem Schäden durch direkte virale Invasion, die nachfolgende Fibrose und Vernarbung des Herzgewebes induzieren (73) (55) (75). Eine anhaltend abweichende hyperaktivierte Immunantwort, Autoimmunität oder Persistenz des Virus an immunprivilegierten Stellen wurde ebenfalls als Erklärung für extrapulmonale, einschließlich kardiovaskuläre Langzeitfolgen von COVID-19 angeführt (73, 76).

Wie zuvor beschrieben, präsentieren sich die Patient\*innen mit Long-COVID-19 und Post-COVID-19 mit unterschiedlichsten Symptomen, unter anderem mit Leistungsminderung, Dyspnoe und Palpitationen. Eine der möglichen kardialen Krankheitsbilder, die bei genesenen COVID-19 Patient\*innen beschrieben wird, stellt das posturale Tachykardie-Syndrom (POTS) dar (77). Die Diagnose von POTS erfordert exzessive orthostatische Tachykardie (Herzfrequenzanstieg von >30 Schlägen pro Minute bei Erwachsenen innerhalb von 10 Minuten nach Einnahme einer aufrechten Haltung) ohne orthostatische Hypotonie, mit assoziierte Symptome einer orthostatischen Intoleranz, für mindestens 3 Monate (78). In mehreren Studien wird POTS mit anderen autonomen Störungen bei Patient\*innen mit Long-COVID-19 berichtet (79, 80).

Die Prävalenz von POTS in der Post-COVID-19-Gruppe wurde noch nicht quantifiziert. Long-COVID-19 Befragungserhebungen beschreiben das Auffinden von POTS bei 15 % bis über 50 % der Patient\*innen mit posturalen Symptomen (unveröffentlichte Daten) (81).

Mehrere echokardiographische Studien haben strukturelle und funktionelle Anomalien bei Patienten gezeigt, die sich von ihrer COVID-19 Infektion erholten. Die Studie von Tudoran et al. (82) zeigte verschiedene kardiale Anomalien bei 25,33% der 150 Long-COVID-19-Patient\*innen ohne einer kardiovaskulären Vorgeschichte. In der transthorakalen Echokardiographie (TEE) stellte man bei 9,33% eine pulmonale Hypertonie, eine beeinträchtigte linksventrikuläre Leistung (8,66 %), diastolische Dysfunktion (14 %) und/oder Anzeichen einer Perikarditis (10 %) fest (82). In der Post-COVID-19 Studie von Tudoran et al. (83) wurden bei insgesamt 102 Post-COVID-19 Patient\*innen eine beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion (34,31%), ein erhöhter systolischer Pulmonalarteriendruck (50%), eine diastolische Dysfunktion (64,71%) mit normaler LVEF und bei 22,55% der Personen ein Perikardergüsse/-verdickung evaluiert. In einer weiteren Studie von Rossi et al. (84) litten die Post-COVID-19 Patient\*innen mit anhaltender Müdigkeit und Asthenie, an leichter pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und schwerer systolischer RV-Dysfunktion.

Weiteres ist es wichtig, Folgeerscheinungen der COVID-19-Infektion, wie zum Beispiel eine Myokarditis Narbe mit möglicher kardialer Dekompensation auszuschließen. In diesem Zusammenhang konnte bei dem Case report von Ghugre et al. (85) ein klassisches Myokarditis-ähnliches Verletzungsmuster im MRT etwa 6 Monate nach der Genesung von COVID-19 aufgezeigt werden. In der chinesischen Studie von Huang et al. (86) wurde bei 58% der 26 Patient\*innen mit kardialen Symptomen bei Long-COVID-19 Myokardödeme und ein spätes Gadolinium-Enhancement (LGE) im MRT beobachtet.

Obwohl viele Übersichtsartikel Herzinsuffizienz (HF) zu den möglichen klinischen Manifestationen des Long-COVID-Syndroms zählen, sind Studien, die den Beginn von de novo HF bei Long-COVID-19 Patient\*innen dokumentiert haben, selten (87).

Als weiterer Punkt im Zusammenhang mit Long-COVID-19 Patient\*innen traten bei 82% von 11 Long-COVID-19 Patient\*innen vasomotorische Anomalien im Zusammenhang mit einer endothelialen Dysfunktion auf (88). Diese Untersuchung von Espejo et al. (88) demonstrierte, dass diese Anomalien mit einer mikrovaskulären Vasodilatation und einem hohen mikrovaskulären Widerstand einhergehen.

Wie im Kapitel zuvor beschrieben, kann es zu thromboembolischen Ereignissen innerhalb des ersten Jahres nach Genesung von akutem COVID-19 kommen, die sich als tiefe Venenthrombosen und Lungenthromboembolien manifestieren (70). In diesem Hinblick sind große landesweite Studien erforderlich, um die Risiken venöser Thromboembolien bei Patient\*innen mit Long-COVID-19 besser zu bestimmen.

Ein tieferes Verständnis der biologischen Mechanismen wird erforderlich sein, um die Entwicklung von Präventions- und Behandlungsstrategien der kardiovaskulären Manifestationen bei Menschen mit COVID-19 voranzutreiben.

#### **4.5. Kardiale Ultraschalldiagnostik**

Die Echokardiographie oder Ultraschallkardiographie (UCG) ist eine Schlüsseluntersuchung in der Kardiologie. Seine nicht-invasive Natur macht es zu einer weitgehend akzeptablen und sicheren Form der Untersuchung. Bei der Echokardiographie handelt es sich um eine sonografische Technik. Mithilfe der Sonographie können Schnittbilder erzeugt werden. Dieses Schnittbildverfahren beruht auf der Aussendung von Ultraschallwellen in ein Gewebe und dem Empfang der davon reflektierten Schallwellen. Beim Durchtritt durch das Gewebe werden Schallwellen abgeschwächt und in ihrem Verlauf verändert (89).

In der Echokardiographie gibt es verschiedene Verfahren. So veranschaulicht das B-Mode-Verfahren (engl. Brightness mode) sektorförmige Schnittbilder kardialer Strukturen in Echtzeit und dient zur morphologischen Beurteilung dieser. Mit diesem Mechanismus können die Volumina und Durchmesser der Herzhöhlen konkretisiert werden (89).

Ein weiteres Verfahren nennt sich M-Mode-Verfahren, aus dem Englisch von „motion mode“. Bei dieser Methode wird ein Ultraschallimpuls selektiert und dieser Einzelstrahl auf eine Zeitachse aufgetragen. Es lassen sich hiermit schnelle Bewegungen feiner Strukturen, wie zum Beispiel Herzklappenbewegungen, aufzeichnen. Daraus entsteht ein eindimensionales Bild von Bewegungsabläufen (89).

Die rasante Entwicklung von UCG hat dem Kliniker/der Klinikerin neuere Einblicke in die Anatomie und Physiologie des Herzens ermöglicht. Mit der Verfügbarkeit digitaler Technologie ist es möglich, Rohdaten auf unterschiedliche Weise zu eruieren und mithilfe des neu entstandenen Post-Processing im Nachhinein zu analysieren. Wenn wir UCG betrachten, interessieren wir uns für zwei verschiedene Aspekte des Herzens: 1. Struktur 2. Blutfluss. Beides deutet letztlich auf die Herzfunktion hin (90).

#### **4.6. Echokardiographische Untersuchungen**

##### **4.6.1. Linksventrikuläre systolische Funktion**

Der am weitesten verbreitete und akzeptierte echokardiographische Parameter der systolischen LV-Funktion ist die Ejektionsfraktion (EF), definiert als der Anteil des Schlagvolumens (SV) und des enddiastolischen Volumens (EDV) (91). Die EF berechnet sich wie folgt:  $SV/EDV \times 100\%$  (91).

Dieser Parameter hat eine einzigartige Stellung in der Kardiologie, da er als Auswahlkriterium für fast alle wegweisenden therapeutischen Studien zur Herzinsuffizienz dient und in klinischen Leitlinien gut integriert ist (92). Die genaue Messung der LVEF ist sehr wichtig für die Behandlung von Patient\*innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (93). Der Normalbereich der LVEF (%) bei der weiblichen Bevölkerung liegt bei 54% bis 74%. In der männlichen Bevölkerung gilt er zwischen 52% und 72% als normal (94).

#### **4.6.2. Herzmechanik**

Jeder Herzschlag oder Herzzyklus ist in zwei Phasen unterteilt. Es gibt die kurze Phase der ventrikulären Kontraktion (Systole) und die etwas längere Phase der ventrikulären Entspannung (Diastole). (95). Da die Kontraktion dreidimensional ist und die Myokardfasern durchweg unterschiedlich ausgerichtet sind, kann die Deformation in Bezug auf die verschiedenen Richtungskomponenten der Myokardkontraktion beschrieben werden (96). Das LV-Myokard besteht aus einer durchgehenden Schicht von Myofasern, die mehrschichtig und spiralförmig angeordnet sind. Die inneren subendokardialen Fasern sind relativ parallel zur Längsachse des LV ausgerichtet und bestimmen überwiegend die Längskontraktion. Im Gegensatz dazu sind die Fasern in der mittelmuskulären und subepikardialen Schicht eher parallel zum Umfang des LV angeordnet und bestimmen somit die Radial-, Umfangs- und Rotationsmechanik (96).

Die Ausrichtung der Myokardfasern der linksventrikulären (LV) Wand sorgt für eine gleichmäßige Verteilung der regionalen Belastungen (97). Bei gesunden Probanden erfährt der linke Ventrikel eine Drehbewegung, die zu einer Verringerung der radialen und longitudinalen Länge der LV-Kavität führt.

Bei der isovolumetrischen Kontraktion führt der Apex zunächst eine Drehung im Uhrzeigersinn aus. Während der Ejektionsphase dreht sich der Apex gegen den Uhrzeigersinn, während sich die Basis aus der Apex heraus im Uhrzeigersinn dreht. Bei der diastolischen Entspannung der Myokardfasern und anschließender Rückfederung (apikale Rotation im Uhrzeigersinn) trägt die aktive Sogwirkung bei (98).

Aus mathematischer Sicht lassen sich mehrere Parameter der Myokardmechanik beschreiben:

- Rotation (Grad) ist die Winkelverschiebung eines Myokardsegments in Kurzachsenansicht um die LV-Längsachse (98).
- Twist (Grad/cm) ist die Nettodifferenz zwischen apikaler und basaler Rotation (berechnet aus zwei Querschnittsebenen der kurzen Achse des LV) (99) (100).

- Netto-Verdrehungswinkel (Grad) ist die absolute Differenz, wenn die Apex-zu-Basis-Differenz in der LV-Rotation nicht normalisiert ist (98).

#### 4.6.1. Speckle Tracking und Strain

Die Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) ist eine relativ neue entwickelte Technik zur Charakterisierung und Quantifizierung von Myokarddeformationen. STE ermöglicht eine computerunterstützte quantitative Messung der regionalen und globalen Deformation des Herzens auf Grundlage von gewöhnlichen 2-D echokardiografischen Graustufenbildern (101). Das Sonographiebild des Myokards besteht aus vielen kleinen akustischen Markern, die als Pixel bezeichnet werden. Diese Pixel sind das Ergebnis konstruktiver und destruktiver Reflexionen des Ultraschalls innerhalb der mehrschichtigen Anordnung des Herzmuskels (101) (102). Aufgrund der relativen Konstanz des Musters dieser Marker für eine Geweberegion innerhalb eines Herzzyklus, wird dieser in der Literatur häufig auch als „Fingerabdruck“ bezeichnet werden (101) (103) (104). Ein Bereich von circa 20-40 akustischen Markern konstituiert einen sogenannten Fleck (engl. Speckle). Diese Speckles sind kleine, zeitlich stabile und einzigartige myokardiale Merkmale (101) (102). Die STE-Software identifiziert diese Speckles und zielt darauf ab, die Verschiebung jedes Punktes innerhalb des Bildes über die Zeit zu verfolgen (95). Aus diesen Daten stellt die Software automatisch das Ausmaß der Myokardverformung in verschiedene Richtungen dar (98) (96, 103). Diese Veränderung der Länge wird im Vergleich zum Ausgangszustand als Verformung, oder engl. „Strain“, bezeichnet. Grundsätzlich misst die Dehnung das Ausmaß der Myokardfaserkontraktion und -relaxation (105). Die Dehnung ist eine dimensionslose Größe der myokardialen Deformation. Die sogenannte Langrangesche Dehnung ist mathematisch definiert als die Änderung der myokardialen Faserlänge während der Belastung in der Endsystole, im Vergleich zur ursprünglichen Länge im entspannten Zustand in der Enddiastole (106). Da sich das Myokard während der Systole verkürzt, haben die Dehnungs- und Dehnungsraten einen negativen Wert. Tritt jedoch eine Dehnung oder Verlängerung des Myokards auf, werden die Dehnungs- und Dehnungsrate positiv dargestellt (107). Das heißt, ein negativer „Strain“ weist auf eine Verkürzung der Fasern oder eine Ausdünnung des Myokards als Korrelat zur Ausgangslänge hin, ein positiver „Strain“ hingegen beschreibt eine Verlängerung oder Verdickung beschreibt (104) (106, 108). In diesem Hinblick können mithilfe von STE Informationen über longitudinale, radiale und zirkumferenzielle Deformation des Herzmuskels gewonnen werden. Diese drei oben genannten Kontraktionskomponenten ermöglichen eine gute Annäherung an die aktive Herzbewegung (106).

- Die Längskontraktion stellt die Bewegung von der Basis zur Spitze dar. Die longitudinale Dehnung bezeichnet eine Verkürzung des LV entlang seiner Längsachse (98).
- Die radiale Kontraktion in der kurzen Achse ist senkrecht sowohl zur langen Achse als auch zum Epikard. Somit repräsentiert die radiale Dehnung eine Verdickung und Ausdünnung des Myokards (98).
- Die Umfangsdehnung ist definiert als die Änderung des Radius in der kurzen Achse, senkrecht zur radialen und langen Achse während des Herzzyklus (98).

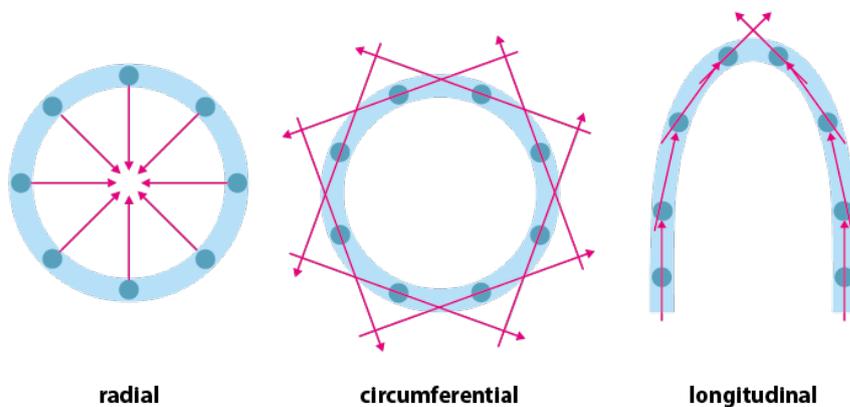


Abbildung 1 Darstellung der radial, circumferential, longitudinale Kontraktionskomponenten. Modifiziert nach der Abbildung von Blessberger et al. (103).

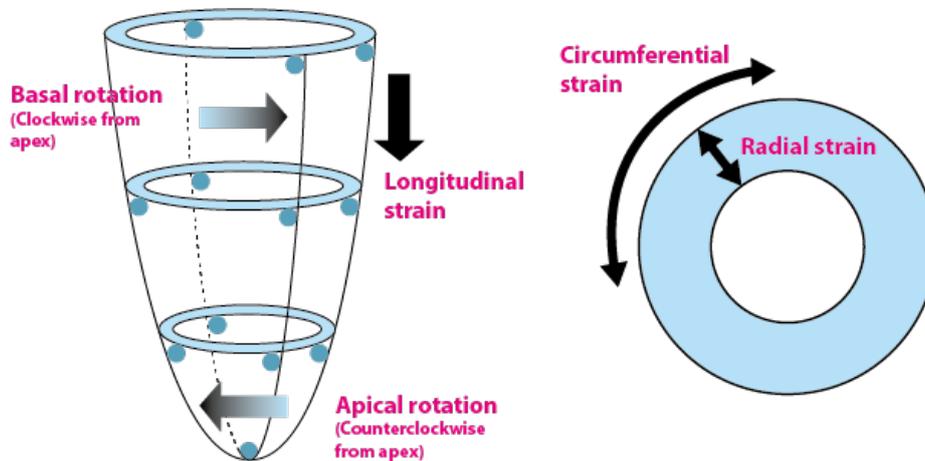


Abbildung 2 Darstellung der linksventrikulären myokardialen Deformation  
 Modifiziert nach der Abbildung von Blessberger et al. (103).

Um die Wand des linken Ventrikels (LV) optimal zu erfassen, wird mithilfe der STE-Software eine „Region of interest“ (ROI) vorgeschlagen. Es wird durch Markierung der Klappenebene sowie der Endokardgrenze in einem endsystolischen Bild eine Linie entlang des Endokards gelegt (104). Mithilfe der Software kann automatisch eine ROI mit Unterteilung in sechs gleich große myokardiale Segmente vorgeschlagen werden (109). Für die jeweiligen Segmente werden die systolischen Strain-Werte sowie mit Kurven, die den zeitlichen Verlauf widerspiegeln, evaluiert (109). Die Ergebnisse aller drei Ebenen, bestehend aus apikalen 2, 3 und 4 Kammeransichten, werden in einem Bull`s Eye View kombiniert (110). Das Bull`s Eye stellt die Analyse für alle 17 Segmente zusammen. Hierrunter entsprechen dunkelrote Segmente starke Kontraktibilität, hellrote Segmente weniger starke Kontraktion und blaue Segmente führen eine Dehnung in der Systole aus (109).

Am Ende wird der über alle 17 Segmente gemittelte Global Longitudinal Strain (GLS) veranschaulicht (109).

#### 4.6.2. Global Longitudinal Strain (GLS)

Der GLS wird als am häufigsten eingesetzter Parameter der Deformationsanalyse eingesetzt. Der GLS bietet die Möglichkeit, das Ausmaß der Myokardkontraktion direkt auf

Ebenen aller subendokardialen gelegenen, longitudinal orientierten Herzmuskelfasern zu quantifizieren (107).

Der Normbereich des GLS ist geschlechts- und altersabhängig. Die geschlechtsspezifischen niedrigsten Werte für Männer betragen -16,7 % und für Frauen -17,8%. Ebenso werden altersabhängigen Unterschiede der Strain-Werte mit einer Abnahme der longitudinalen Kontraktion mit dem Alter beschrieben (111) (112) (113).

Der GLS liefert wichtige Einblicke in die systolische und diastolische Funktion, Ischämie, Myokardmechanik und viele andere pathophysiologische Prozesse des Herzens (103). In diesem Hinblick konnte in mehreren Studien auch gezeigt werden, dass bereits eine signifikante GLS-Reduktion eine subklinische kardiotoxische Schädigung, durch beispielsweise Chemotherapeutika, vor einer Einschränkung der LVEF erfassen können (114). Ebenso ist der GLS in der Diagnostik einer kardialen Amyloidose von Nutzen (115). So zeigt auch das Tako-Tsubo-Syndrom ein charakteristisches Muster der LV-Deformation mit apikalen LV-Kinetikstörungen (116).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass STE und GLS Informationen liefert, die mit keinem der derzeit verwendeten echokardiographischen Parameter, einschließlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), möglich sind (107).

#### **4.6.1. Analyse der Myokardarbeit**

Die Myokardarbeitsanalyse ist ein echokardiographisches Werkzeug zur nicht-invasiven Bestimmung der LV-Arbeit (117). Die Methode basiert auf Speckle-Tracking, abgeleitet von Längsdehnung und peripherem systolischem Blutdruck. Daher wird angenommen, dass die Myokardarbeit weniger belastungsabhängig ist als die LV-Ejektionsfraktion oder die longitudinale systolische Belastung (118). Darüber hinaus ermöglicht die neue Methode die myokardiale konstruktive, von verschwendeten Arbeitskomponenten zu unterscheiden und bietet so neue Einblicke in die Herzmechanik und die Pathophysiologie kardialer Krankheitszustände.

Bei einem normalen Herzen kontrahieren und entspannen sich die verschiedenen Teile des Ventrikels nacheinander und alle Segmente tragen effizient zum Schlagvolumen bei. Die von jedem normalerweise kontrahierenden Segment geleistete Arbeit ist positiv und wird als „konstruktive Arbeit“ bezeichnet. Konstruktive Arbeit beschreibt den Nettoeffekt, der sich aus positiver Arbeit (Verkürzung) während der Systole plus negativer Arbeit (Verlängerung) während der isovolumischen Entspannung ergibt (117). Bei Herzen mit dyssynchronen Kontraktionen, wie sie bei Schenkelblocks, Ischämie und anderen Myokarderkrankungen beobachtet werden, kann es während des LV-Auswurfs zu einer systolischen Verlängerung

kommen. Im diesem Fall erzeugen andere Segmente die Arbeit, die erforderlich ist, um eine systolische Verlängerung zu machen. Dies stellt die „vergeudete Arbeit“ dar, da sie nicht zum LV-Auswurf beiträgt (119). Verschwendete Arbeit beschreibt den Nettoeffekt, der sich aus negativer Arbeit (Verlängerung) während der Systole plus positiver Arbeit (Verkürzung) während der isovolumischen Entspannung ergibt. Durch Aggregation der Segmentwerte für konstruktive und verschwendete Arbeit (18-Segment-Modell) berechnet die Software die globale konstruktive (global constructive work, GCW) und die globale verschwendete Arbeit (global wasted work, GWW) als Mittelwert der jeweiligen Segmentwerte (117). Die globale Arbeitseffizienz (global work efficiency, GWE) ist der Quotient zwischen konstruktive Arbeit und der Summe von konstruktiver und verschwendeter Arbeit (118). Die Software liefert außerdem einen globalen Arbeitsindex (GWI = geleistete Gesamtarbeit = Fläche der Druck-Dehnungs-Schleife), das heißt, die vom linken Ventrikel geleistete Myokardarbeit während der Systole (117) (120).

Die Myokardarbeitsanalyse Normwerte ergeben zwischen Frauen und Männern unterschiedliche Werte, wie in der unteren Tabelle ersichtlich (118).

Tabelle 1 Myokardarbeitsanalyse Normwerte

	Frauen	Männer
GWI (mmHg%)	1310-2538	1270-2428
GCW (mmHg%)	1543-2924	1650-2807
GWW (mmHg%)	<239	<238
GWE (mmHg%)	>91	>90

#### 4.6.2. Fragestellung

In der kardiologischen Hochschulambulanz der Charité werden seit Dezember 2020 Patient\*innen mit Zustand nach COVID-19 und diagnostiziertem Chronischem Fatigue Syndrom oder Postvirales Syndrom echokardiographisch untersucht. Die echokardiographische Untersuchung beinhaltet neben der systolischen und diastolischen kardialen Funktion auch die Strainanalyse des linken Ventrikels mittels Speckle-Tracking. Desweiteren erfolgt die Evaluation der konstruktiven Arbeit des Herzens mithilfe der Myokardarbeitsanalyse. Mithilfe von Fragebögen kann festgestellt werden, inwieweit die Patient\*innen eine Einschränkung der Lebensqualität aufweisen.

Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, inwieweit die Herzstruktur und Herzfunktion bei Patient\*innen mit chronischem Fatigue-Syndrom im Rahmen des Long-COVID-19 und Post-COVID-19 Syndroms, in Korrelation mit den Symptomen, charakterisiert werden kann.

Stärken und Schwächen der verschiedenen echokardiographischen Parameter sollten identifiziert werden, um Empfehlungen für die Anwendung in der klinischen Praxis zu erarbeiten.

Insgesamt umfasst die Arbeit drei Themenkomplexe:

1. Charakterisierung der Kontroll- und Patient\*innengruppen
2. Statistische Vergleichsanalyse und Identifizierung der diagnostischen Parameter des Patient\*innen- und Kontrollkollektivs
3. Einfluss der kardialen Gegebenheiten auf die Lebensqualität

Dazu wurde eine konsekutive Reihe von Patient\*innen, die ein Chronic Fatigue bzw Postvirales Syndrom nach der COVID-19 Infektion erworben haben, in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurde eine an das Geschlecht und Alter angepasste gesunde Kontrollgruppe evaluiert.

Echokardiographische Fragestellung bei Patient\*innen

- Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Patient\*innen und Kontrollen anhand konventioneller transthorakaler Echokardiographie und Deformations-Imaging mittels Speckle-Tracking- Parameter?
- Unterscheiden sich die Strain Werte zwischen Patient\*innen mit Long/Post-COVID-19 Syndrom und Patient\*innen mit Chronischem Fatiguesyndrom?
- Welche Messwerte erscheinen am Sensitivsten Funktionsstörungen zu detektieren?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Deutschem Herzinsuffizienz-Test und den Speckle-Tracking-Parameter und der Myokardarbeitsanalyse?
- Korrelieren die echokardiographischen Erhebungen mit der Lebensqualität der Patient\*innen?

Echokardiographische Fragestellung in der gesunden Kontrollgruppe

- Sind die altersabhängigen Strain-Werte reproduzierbar?
- Ist die Myokardarbeitsanalyse reproduzierbar?

## 5. Methoden

### 5.1. Patient\*innenkollektiv

In dieser prospektiven Studie wurden 26 Patient\*innen eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10. Dezember 2020 bis 20. Juni 2021 in der kardiologischen Hochschulambulanz der Charité echokardiographisch untersucht wurde. Alle Patient\*innen haben nach der COVID-19 Infektion ein Fatigue-Syndrom entwickelt. Das Patient\*innenkollektiv war zwischen 19 und 64 Jahre alt. Bei der Population handelte es

sich um vier Männer und 22 Frauen. Die Ethikkommission befürwortete die Studie. Ebenso erteilten die Patient\*innen Ihre Zustimmung in schriftlicher Form.

### **5.1.1. Einschlusskriterien**

Es wurden nur Patient\*innen untersucht, die ein Fatigue-Syndrom nach COVID-19 nach COVID-19 diagnostiziert bekommen haben. Diese Diagnose erfolgte in der Fatigue Hochschulambulanz an der Charité. Die Patient\*innen waren alle über 18 Jahre, hatten keine Sprachbarriere und waren zurechnungsfähig.

### **5.1.2. Subgruppen-Analyse**

Bei signifikanten Ergebnissen wurden die 26 Personen der Patient\*innengruppe erneut fokussiert untersucht und nach der Diagnose aufgeteilt. Von den 26 Patient\*innen hatten 16 Personen ein diagnostiziertes Post-COVID 19 chronisches Fatiguesyndrom (U07.1!G). Die 10 weiteren Patient\*innen entwickelten einen Post-COVID-19 Zustand mit Fatigue-Symptomatik (U09.9!) nach der COVID-19 Infektion.

In der Fatigue-Ambulanz wurden die Kanadischen klinischen Kriterien (Canadian Consensus Criteria, CCC) verwendet, um ein Chronisches Fatigue-Syndrom zu diagnostizieren. Dabei handelte es sich um die 16 Patient\*innen, die schon seit mehr als sechs Monaten unter einem Erschöpfungssyndrom leiden. Die Long/Post-COVID-19 Patient\*innen haben eine anhaltende Symptomdauer nach COVID-19 Infektion von über vier Wochen, aber weniger als sechs Monate.

#### **5.1.2.1. Etablierung der Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde an die Patient\*innengruppe bezüglich des Geschlechts, des Alters und der Zeitspanne der Untersuchung (Dezember 2020 bis 20.Juni 2021) angepasst. Es wurden 26 gesunde Proband\*innen rekrutiert, die für diese Studie echokardiographisch untersucht wurden. Das heißt Personen, die frei von kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen sind. Darüber hinaus schlossen wir Personen mit LVEF <50%, regionalen Wandbewegungsanomalien oder signifikanter LV-Klappenerkrankung aus. Die Kontrollgruppe erhielt sowohl den gleichen Fragebogen als auch eine Transthorakale Echokardiographie nach gleichem Protokoll wie das Patient\*innenkollektiv.

#### **5.1.2.2. Erhebung der medizinischen Daten und Fragebögen**

Die Akten der Patient\*innen wurde gesichtet und nach den oben genannten Einschlusskriterien beurteilt. Es wurden die Daten aus folgenden Untersuchungen beurteilt: Echokardiographischer Befund, Langzeitblutdruck, Langzeit-EKG (VES, SVES), Belastungs-EKG und klinische Untersuchung. Die 26 Patient\*innen sowie die 26

Kontrollpersonen erhielten einen Fragebogen, der sich aus dem Fragebogen zur frühen Detektion von Herzinsuffizienz DeHiT (Deutscher Herzinsuffizienz-Test), European Organization for Research and Treatment of Cancer und Quality of Life Group (EORTC QLQ-C30) - Fragebogen und dem 5-Punkte-Well-Being-Index der Weltgesundheitsorganisation (WHO-5)-Fragebogen zusammensetzte. Diese Fragebogen wurde evaluiert und mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ausgewertet.

### 5.1.2.2.1. Deutscher Herzinsuffizienz-Test

Der Fragebogen zur frühen Detektion von Herzinsuffizienz DeHiT (Deutscher Herzinsuffizienz-Test) (121) wurde in der Kontroll- sowie Patient\*innenkohorte erhoben. Die Verwendung des DeHiT-Fragebogens wird im klinischen Umfeld empfohlen, um eine Herzinsuffizienz frühestmöglich zu detektieren. Diese Bewertung des funktionellen Zustands der Personen ist wichtig für ihre Diagnose, Behandlung und essenziell für die Prognose (122). Der Fragebogen beinhaltet 12 Fragen zum Gesundheitszustand wie in der Tabelle zwei ersichtlich. Die Punkteanzahl ergibt sich je nach beantworteter Frage. Der Score der Fragen wurde in einer Exceltabelle eingetragen und über SPSS evaluiert.

Je nach Punktwert können verschiedene Einteilungen gemacht werden:

- <10 Punkte keine Herzinsuffizienz
- >10 Punkte Herzinsuffizienz eher möglich
- >20 Punkte Herzinsuffizienz eher wahrscheinlich

Tabelle 2 DeHiT-Fragebogen (121) und Score zur Auswertung der Fragen

	Frage	Ja	Nein	Vereinzelt
1.	Fällt Ihnen die Atmung schwer, wenn Sie zwei Etagen gemütlich die Treppen hoch gehen?	2	0	1
2.	Bekommen Sie schlechter Luft, wenn Sie schnell gehen, so als ob Sie einen Bus noch erreichen wollen?	3	1	2
3.	Nehmen Sie Tabletten oder Naturprodukte gegen hohen Blutdruck	3	0	2
4.	Fühlen Sie sich schnell müde und erschöpft?	2	0	1
5.	Schlafen Sie nachts mit erhöhtem Oberkörper? (z.B. mehrere Kopfkissen oder erhöhtes Kopfteil?)	3	0	2
6.	Haben Sie nachts anfallsweise Luftnot?	3	0	2

<b>7.</b>	Müssen Sie nachts mehr als zweimal zum Wasserlassen aufstehen?	3	0	2
<b>8.</b>	Haben Sie geschwollene Füße oder Fußknöchel?	2	0	1
<b>9.</b>	Haben Sie hohen Blutdruck?	3	1	2
<b>10.</b>	Haben Sie Herzstolpern?	2	0	1
<b>10.a</b>	Sie können Ihren Puls messen: Ist er schneller als 80 Schläge pro Minute?	2	0	1
<b>10.b</b>	Sie können Ihren Puls messen: ist er unregelmäßig?	2	0	1

#### **5.1.2.2.2. EORTC QLQ-C30 Fragebogen**

Die Quality of Life Group (QLG) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hat einen Kernfragebogen zur Lebensqualität in der Onkologie entwickelt (123).

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patient\*innen multidimensional über 10 Subskalen (124, 125). Die Subskalen unterteilen sich inhaltlich in I. funktionelle Subskalen, welche die physische Funktion, die Rollenfunktion, die Kognitive Funktion und die Emotionale Funktion beinhaltet. Die II. Skala evaluiert die Symptomskala mittels Fragen zu Schmerzen, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen (124, 125). Die III. Subskala bezieht sich auf den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität und alleinstehende einzelne Items (124, 125).

Anhand der folgenden Auflistung werden die Fragen anhand der Skalen zusammengefasst:

- Funktionelle Skalen
  - o Physische Funktion (Frage 1-5)
  - o Rollenfunktion (Frage 6-7)
  - o Emotionale Funktion (Frage 21-24)
  - o kognitive Funktion (Frage 20 und 25)
  - o soziale Funktion (Frage 26 und 27)
- Symptomskalen
  - o Fatigue (Frage 10,12,18)
  - o Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15)
  - o Schmerzen (Frage 9 und 19)
  - o Dyspnoe (Frage 8)
  - o Insomnia (Frage 11)
  - o Appetitmangel (Frage 13)

- Obstipation (Frage 16)
- Diarrhö (Frage 17)
- Finanzielle Probleme (Frage 28)
- Globaler Gesundheitsstatus (Frage 29-30)

Die Evaluation dieses Fragebogens wurde mithilfe von Excel erstellt. Dabei wurde der Rohwert/Mittelwert (RS) innerhalb der Subskalen ermittelt.

Weiters benötigt man die „range“, das heißt die Differenz zwischen dem maximal möglichen Wert der Antwortmöglichkeit und dem minimal möglichen. Das bedeutet bei einer Bewertungsmöglichkeit von 1-4, ist eins der minimale Wert und vier der maximale Wert. Wenn nun der minimale Wert von 1 vom Maximalwert von 4 abgezogen wird, ergibt sich eine „range“ von 3. Die Ausnahmen sind die Items, die zum globalen Gesundheitszustand / QoL zählen, bei denen es eine Bewertungsmöglichkeit von 1- 7-Punkte gibt mit einer entsprechenden „range“ von 6. Als dritter Schritt wurde die Rohbewertung mittels einer linearen Transformation standardisiert, um Zahlen zwischen 0-100 zu erhalten.

Beispiel der Berechnung aus dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual für die funktionale Skalen (Abbildung 3) und den Globalen Gesundheitsstatus (Abbildung 4) (126).

$$\text{Score} = \left(1 - \frac{(RS-1)}{\text{range}}\right) \times 100$$

Abbildung 3 Scoreberechnung funktionale Skala

$$\text{Score} = ((RS - 1)/\text{range}) \times 100$$

Abbildung 4 Scoreberechnung Globaler Gesundheitsstatus

Die Ergebnisse wurden in SPSS ausgewertet. Die Endergebnisse wurden je nach Score interpretiert. So repräsentierte ein höherer Score der funktionellen Skala und des globalen Gesundheitsstatus eine höhere Lebensqualität. In der Subskala der Symptome wurde ein höherer Score mit erhöhtem Leidensdruck der Patient\*innen interpretiert. In der Tabelle 3 ist der Fragebogen dargestellt.

Tabelle 3 EORTC QLQ-C30 Fragebogen und Score zur Auswertung der Fragen mit freundlicher Genehmigung der EORTC Quality of Life Group (126)

	<b>Frage</b>	<b>überhaupt nicht</b>	<b>wenig</b>	<b>mäßig</b>	<b>sehr</b>
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen? (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
<b>Während der letzten Woche</b>					
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16.	Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4

19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1      2      3      4      5      6      7

Sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1      2      3      4      5      6      7

Sehr schlecht

ausgezeichnet

### **5.1.2.2.3. WHO-5 Fragebogen**

Der 5-Punkte-Well-Being-Index der Weltgesundheitsorganisation (WHO-5) gehört zu den am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Erfassung des subjektiven psychischen Wohlbefindens. Seit seiner ersten Veröffentlichung im Jahr 1998 wurde der WHO-5 in mehr als 30 Sprachen übersetzt und in Forschungsstudien auf der ganzen Welt verwendet (127). Die WHO-5-Items sind „Ich habe mich fröhlich und gut gelaunt gefühlt“, (2) „Ich habe mich ruhig und entspannt gefühlt“, (3) „Ich habe mich aktiv und vital gefühlt“, (4) 'Ich bin frisch und ausgeruht aufgewacht' und (5) 'Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren'. Die Befragten bewerteten, wie gut die Aussagen bei Betrachtung der letzten 14 Tage auf sie zutrifft.

Jedes der fünf Items wurde von fünf (immer) bis 0 (zu keinem Zeitpunkt) bewertet und in eine Excel-Tabelle eingefügt. Der Rohwert reichte also von 0 (kein Wohlbefinden) bis 25 (maximales Wohlbefinden). Im nächsten Schritt wurde dieser Rohwert mit vier multipliziert (127). So repräsentiert ein höherer Prozentsatz von 100% eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität und ein niedriger Prozentsatz von minimal 0% eine schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die erhobenen Daten wurden mithilfe von SPSS ausgewertet. In der Tabelle vier wird der Fragebogen veranschaulicht.

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den **letzten 2 Wochen:**

Tabelle 4: WHO-5 Fragebogen und Score zur Auswertung der Fragen (127)

<b>In den letzten 2 Wochen...</b>	<b>die ganze Zeit</b>	<b>meistens</b>	<b>etwas mehr als die Hälfte der Zeit</b>	<b>etwas weniger als die Hälfte der Zeit</b>	<b>ab und zu</b>	<b>zu keinem Zeitpunkt</b>
<b>...war ich froh und guter Laune</b>	5	4	3	2	1	0
<b>...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt</b>	5	4	3	2	1	0
<b>...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt</b>	5	4	3	2	1	0
<b>...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt</b>	5	4	3	2	1	0
<b>...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren</b>	5	4	3	2	1	0

### **5.1.2.1. Belastungs-EKG**

Bei dem Großteil der Studienteilnehmer\*in wurde ein Belastungs-EKG durchgeführt, um die körperliche Leistungsfähigkeit und Ausdauer zu messen. Das Belastungs-EKG wurde in der Charité Campus Benjamin Franklin nach den Standards der WHO durchgeführt. Es wurde mithilfe der Fahrradergometrie eine differenzialdiagnostische Abklärung von Symptomen, wie zum Beispiel Brustschmerzen oder Atemnot gemacht (128). Die Leistungssteigerungen um 40 W oder 1,5 km/h alle drei bis fünf Minuten wurden sowohl zur Beurteilung der kardiozirkulatorischen als auch der metabolischen Leistungskomponente herangezogen (129) (130) (131). Sobald der Belastungstest beendet wurde, wurden alle Proband\*innen

für mindestens weitere sechs Minuten beobachtet, um Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckabfall früh zu erkennen (132).

Bei der Untersuchung wurde die Gesamt-Belastungszeit, die maximal erreichte Herzfrequenz, die Herzfrequenz in Ruhe, der maximale Blutdruck sowie der Blutdruck in Ruhe aufgezeichnet. Ebenso wurde die Physical Working Capacity (PWC) notiert. Die PWC gibt an, wie viel Watt am Fahrradergometer bei einer definierten Herzfrequenz erreicht wird. Es wurden drei Stufen der PWC gemessen. Die erste Stufe, namens PWC 130, ist definiert als die Wattanzahl bei einer Herzfrequenz von 130 Schlägen pro Minute. Die zweite Stufe PWC 150 erläutert die Wattanzahl bei einer Herzfrequenz von 150 Schlägen pro Minute und die Dritte, PWC 170, mit einer Herzfrequenz von 170 Schlägen pro Minute. Normwerte für die PWC<sub>170</sub> für untrainierte, normalgewichtige Personen sind 2,0 W/kg bei Frauen und 2,5 W/kg bei Männern (133).

Die Abbruchkriterien wurden durch Ermüdung der Patient\*innen und auftretenden EKG-Veränderungen begründet.

## **5.2. Aufnahme der Echokardiographiebilder**

Bei jedem Patient\*innen wurde eine standardisierte transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten durch verschiedene erfahrene Untersucher\*innen. Dafür wurde der Patient/ die Patientin in Linksseitenlage mit angeschlossenem EKG gelagert und der systolische sowie diastolische Blutdruck gemessen. Bei dem Untersuchungsgerät handelte es sich um den Vivid E95 (GE VINGMED ULTRASOUND AS, Horton, Norwegen) bei dem der 3,5-MHz Multifrequenz-Ultraschallkopf verwendet wurde. Es wurden die Standardparameter wie systolische rechts- und linksventrikuläre Funktion, diastolische Funktion, rechts- und linksventrikuläre Volumina sowie Vorhofvolumina, Klappenmorphologie und Funktion, Perikard erhoben sowie wurde die LV-Ejektionsfraktion (LVEF) berechnet.

### **5.2.1. Offline Analyse mit EchoPAC**

Alle aufgenommenen Echobilder wurden erneut mit der Analysesoftware EchoPAC ausgewertet (EchoPAC 108-1.12, GE VINGMED AS, Horton, Norwegen).

### **5.2.2. 2D Speckle Tracking Strain Analyse**

Die 2D-Ultraschallbilder wurden in der apikalen Längsachse (APLAX), Zwei- und Vierkammerblick bei einer Bildrate >50 Frames pro Sekunde aufgenommen.

### 5.2.2.1. Auswahl des zu analysierenden Loops, EKG- und Zeitmarker

Um eine optimale praktische Durchführung der Strainbestimmung zu garantieren, wurde darauf geachtet, dass ein EKG zur zeitlichen Bestimmung von Systole und Diastole in guter Qualität aufgezeichnet wurde. Desweiteren wurden jeweils ein Vierkammer-, Zweikammer- und Dreikammerblick erhoben, um den linksventrikulären longitudinalen Strain zu bestimmen, unter Berücksichtigung, dass der linke Ventrikel vollständig dargestellt wurde. Ein weiteres Kriterium war, dass das Endo- und Myokard durchgehend optimal erkennbar und nicht durch Artefakte überlagert war.

### 5.2.2.2. Markierung der Region of Interest (ROI)

Die Speckle-Tracking Analyse setzt voraus, dass der Bereich des zu analysierenden Myokards definiert wird. Die Endokardlinie des linken Ventrikels wurde automatisch von der Software markiert, welches als ROI bezeichnet wird. Die Endokardlinie bildet die innere Abgrenzung des ROI. Von der inneren Abgrenzung ausgehend entsteht eine zweite, außen liegende Linie, das Epikard. Diese zwei Linien definieren die ROI (siehe Abbildung fünf). Die Software markierte die ROI automatisch im Bild der Endsystole, die ebenso automatisch detektiert wurde. Die Grenzen des Endokards bilden der septale Anulus der Mitralklappe, die Herzspitze und der laterale Anulus der Mitralklappe. Diese Endokardgrenzen wurde auf Korrektheit überprüft und gegebenenfalls manuell adjustiert.

Die Ergebnisse wurden mithilfe des Softwareprogramms als sogenanntes „Bull’s Eye“-View mit 17 linksventrikulären Segmenten dargestellt (siehe Abbildung sechs) (134).

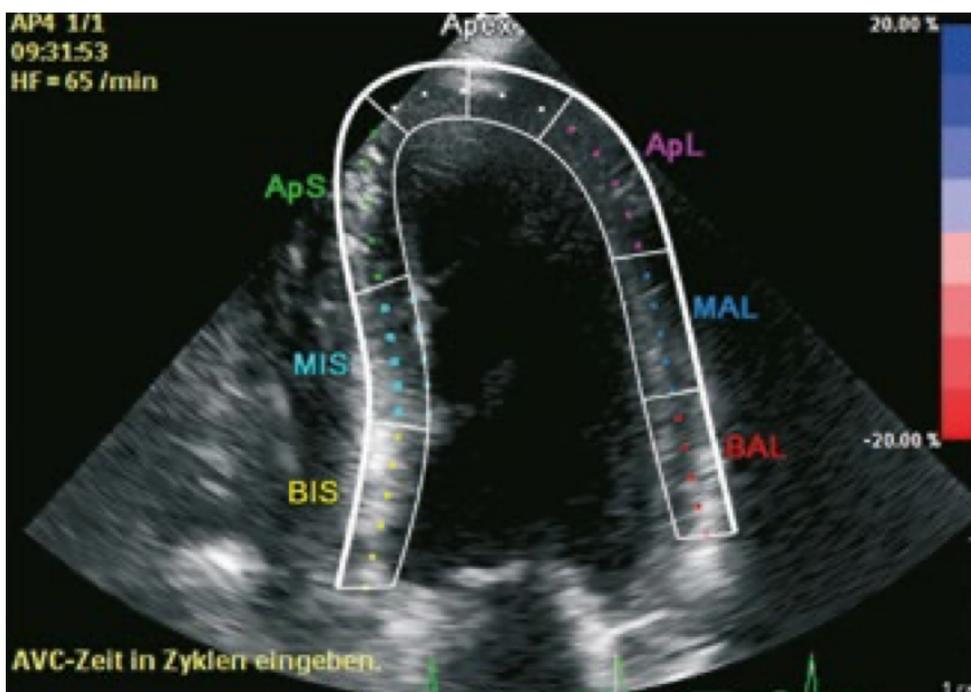


Abbildung 5: Region of Interest (ROI). Journal für Kardiologie. Austrian Journal of Cardiology. URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/14325.pdf>. Zugriffsdatum: 02.07.22. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Krause & Pachernegg GmbH



Abbildung 6: Bull's Eye View mit 17 linksventrikulären Segmenten.

### 5.2.3. Analyse der Myokardarbeit

Die LV-apikalen Vier-, Zwei- und Dreikammeransichten wurden offline mit der Software EchoPAC analysiert. Für die Analyse der Myokardarbeit wurde vor der echokardiographischen Untersuchung der brachiale Blutdruck gemessen.

Die Software leitete eine LV-Druckkurve ab, die sich aus dem nicht-invasiv erfassten brachialen Blutdruck und der Referenzdruckkurve des Schließens und Öffnens der Aorten- und Mitralklappe zusammensetzt. Die Myokardarbeitsanalyse basiert auf einer Kombination der LV-Druckkurve und der Dehnung (GLS). Diese wird wie oben beschrieben durch STE erfasst (117). Das Ergebnis bildet die Druck-Dehnungs-Schleife. Aus dieser Druck-Dehnungs-Schleife berechnete die Software die konstruktive und vergeudete Arbeit, die oben im Kapitel genauer beschrieben werden.

Durch die Software wurde ein Mittelwert errechnet, der Ergebnisse der linksventrikulären Wandsegmente darlegte und stellte diese Mittelwerte mittels eines 18-Segment-Modell dar (135).

Aus dem Mittelwert der 18 Segmentwerte berechnete die Software folgende Parameter:

- Globalen Arbeitsindex (GAI oder GWI)
- Globale konstruktive Arbeit (GKA oder GCW)
- Globale unproduktive Arbeit (GUA oder GWW)
- Globale Arbeitseffizienz (GAE oder GWE)

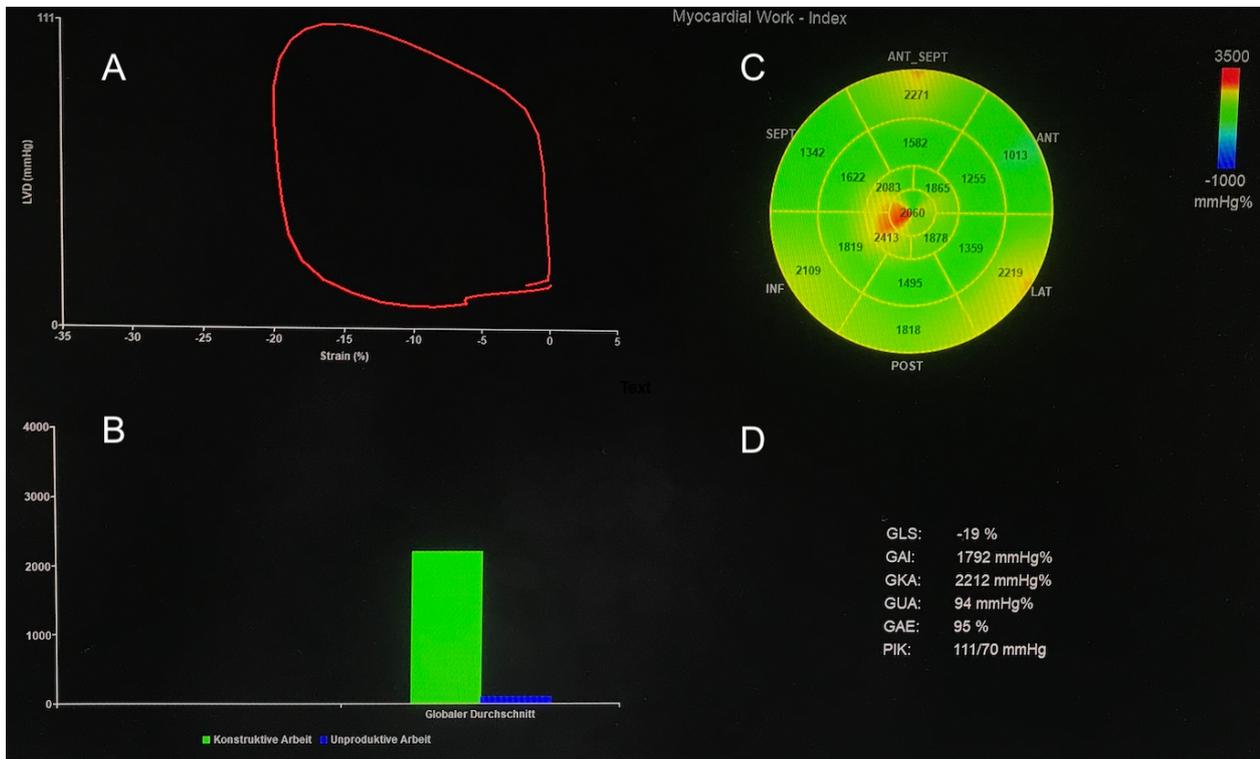


Abbildung 7: Messung der Myokardarbeitsanalyse. A) Druck-Dehnungs-Schleife, B) Balkendiagramm mit Darstellung der konstruktiven und unproduktiven Arbeit, C) Bull's eye des GWI, D) Ergebnisse der Myokardarbeitsanalyse: Globaler Arbeitsindex (GAI=GW), Globale konstruktive Arbeit (GKA), Globale unproduktive Arbeit (GUA), Globale Arbeitseffizienz (GAE)

#### 5.2.4. Erfasste Messwerte

Die echokardiographischen Messwerte aller Patienten wurden in einer Exceltabelle gesammelt. Folgende Werte wurden entnommen:

- Linkes Herz
  - LAVs
  - LAV-Index
  - LVDd
  - LVEF
  - Septum
  - Hinterwand
- Diastolische Funktion
  - VmaxE

- VmaxA
- E/A-Verhältnis
- E/E'-Verhältnis
- Rechtes Herz
  - RAVs
  - RAV-Index
  - TAPSE
  - sPAP

### **5.3. Statistik und Abbildungen**

#### **5.3.1. Allgemeines**

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (IBM SPSS Statistics Version 19) durchgeführt. Bei den Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Interquartilsabstand (IQR) verwendet. Normalverteilte unverbundene Stichproben wurden mittels T-Test verglichen, nicht-normalverteilte unverbundene Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test und nicht-parametrische mittels Chi-Test. Die bivariate Korrelation wurde mit dem Spearman Pearson Test hergeleitet. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

#### **5.3.2. Vergleich zwischen Patient\*innen und Kontrollgruppe anhand konventioneller Parameter, sowie Strain**

Um die kardiale Dysfunktion zu detektieren, wurden die Messwerte in verschiedenen Gruppenkonstellationen verglichen, um zu prüfen, ob bestimmte Messwerte besonders gut oder auch schlecht dafür geeignet sein könnten. In einem ersten Schritt wurden alle erhobenen Werte zwischen Patient\*innen und Kontrollgruppe miteinander verglichen und auf Unterschiede geprüft.

In einem zweiten Schritt wurden in eine weitere Analyse die Patient\*innen und Kontrollen eingeschlossen, von denen jeweils alle zu vergleichenden Messwerte verfügbar waren, um eine direkte Vergleichbarkeit herzustellen. Dabei wurden nur die Messwerte verwendet, die zuvor in der Gesamtanalyse zwischen Patient\*innen und gesunden Probanden signifikant verschieden waren. Die signifikanten Parameter wurden noch einmal genauer untersucht, um Unterschiede zwischen den zwei Subgruppen innerhalb der Patient\*innengruppe zu detektieren. Dabei handelte es sich um 16 Patient\*innen, die schon seit mehr als sechs Monaten unter einem Erschöpfungssyndrom leiden (diagnostiziertes Chronisches Fatigue

nach COVID-19) und den 10 Patient\*innen, die seit weniger als sechs Monate Symptome aufweisen (Long/Post-COVID-19) (136).

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Klinische Charakteristika

Es wurden in unserer Studie 52 Proband\*innen eingeschlossen. Es wurden Patient\*innen mit Fatigue Symptomatik nach COVID-19 Infektion (n=26) mit einer Cross-match Kontrollgruppe (n=26) echokardiographisch verglichen.

Die beiden Gruppen wurden einander gegenübergestellt. In der Tabelle fünf kann gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht mit zirka 85% den Großteil in beiden Kohorten übernimmt. Das Alter liegt im Durchschnitt in der Patient\*innenpopulation bei 45,5 Jahren und bei den Kontrollpatient\*innen bei 33,58 Jahren. Der BMI liegt über dem Normalgewicht mit einem Mittelwert von 25,96 kg/m<sup>2</sup> vs 20,6 kg/m<sup>2</sup> bei der gesunden Kontrollgruppe, wie in der Abbildung acht ersichtlich. Der Blutdruck ist bei beiden Gruppen im Normalbereich und die Herzfrequenz ist im Niveau.

Die Mittelwerte und die Standardabweichung sind in der Tabelle fünf aufgelistet.

Tabelle 5 klinische Charakteristika der Patient\*innen (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). *ns= p>0,05 und somit nicht signifikant*

	<b>Patient*innen (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>Kontrollpatient*innen (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	45,5 ± 11,9	33,58 ± 15,2	0,003**
<b>Geschlecht (weiblich), (n (%))</b>	22 (84,6%)	22 (84,6%)	ns
<b>Geschlecht (männlich), (n (%))</b>	4 (15,4 %)	4 (15,4%)	ns
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,96 ± 6,1	20,6 ± 5,7	0,003**
<b>Blutdruck systolisch (mmHg)</b>	121,2 ± 11,5	118,9 ± 10,3	ns
<b>Blutdruck diastolisch (mmHg)</b>	76,8 ± 8,3	70,12 ± 16,9	ns
<b>Herzfrequenz (b/min)</b>	70,8 ± 13	72,62 ± 8	ns

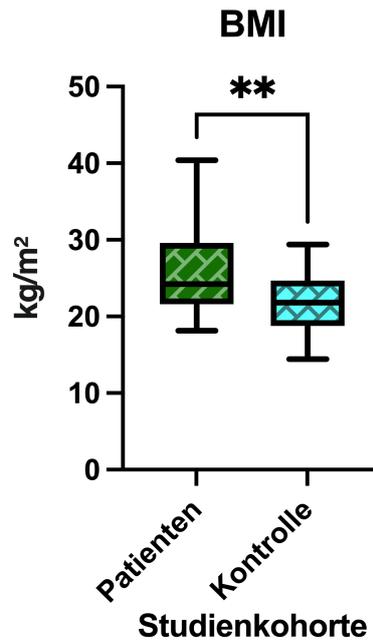


Abbildung 8 Boxplot Vergleich BMI der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 \*\*  $p < 0,003$

In der Tabelle sechs ist die fokussierte Subgruppen-Analyse der 26 Patient\*innen dargestellt. Bei mehr als der Hälfte der Patient\*innen wurde ein Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion in der Chronic Fatigue Ambulanz an der Charité diagnostiziert (n=16). Die Gruppe des Long/Post-COVID Syndroms nach COVID-19 Infektion umfasst 10 Personen (n=10). Die Patient\*innen mit diagnostiziertem Chronic Fatigue sind durchschnittlich älter als die Patient\*innen mit Long/Post-Covid, aber nicht signifikant. Die Proband\*innen mit Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion weisen einen BMI von 26,4 kg/m auf vs 25,3 kg/m<sup>2</sup> bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID. Der systolische und diastolische Blutdruck ist im Normbereich sowie auch die Herzfrequenz in beiden Subgruppen. Die Tabelle sechs zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patient\*innengruppen.

Tabelle 6 klinische Charakteristika der Subgruppenanalyse. Patient\*innen mit Chronic-Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient\*innen (n=10). ns= p>0,05 und somit nicht signifikant

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) Mittelwert ± SD</b>	<b>Post-COVID-19 (n= 10) Mittelwert ± SD</b>	
<b>Alter (Jahre)</b>	46,9 ±12,7	43,2 ± 10,9	ns
<b>Geschlecht (weiblich), (n (%))</b>	12 (75%)	10 (100%)	ns
<b>Geschlecht (männlich), (n (%))</b>	4 (25%)	0 (0%)	ns
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4 ± 6,1	25,3 ± 7,3	ns
<b>Blutdruck systolisch (mmHg)</b>	120,6 ± 10,9	122,3 ± 12,9	ns
<b>Blutdruck diastolisch (mmHg)</b>	76,13 ± 7,5	77,8 ± 9,8	ns
<b>Herzfrequenz (b/min)</b>	72,19 ± 14,5	68,6 ± 10,4	ns

## 6.2. Symptomatik und Labor der Patient\*innen

Die Symptome der Patient\*innen wurde mithilfe eines Anamnesegesprächs erörtert. Die Patient\*innen klagen über Fatigue, Leistungsminderung, Schlaf ohne Erholung, Konzentrationsstörungen, ein „grippeartiges Gefühl“, Atembeschwerden, subfebrile Temperaturen, Muskelverspannungen und Zunahme der Dyspnoe bei Anstrengung. Die Patient\*innen mit diagnostiziertem Chronic-Fatigue Syndrom nach COVID-19 Infektion haben eine anhaltende Symptomdauer nach COVID-19 Erkrankung von mindestens sechs Monaten. Die Long/Post-COVID-19 Patient\*innen geben eine anhaltende Symptomdauer nach Infektion von mindestens vier Wochen an.

Das erfasste Labor der 26 Patient\*innen kontrollierte den Hämoglobinwert, der mit einem Mittelwert von 13,67g/dl ± 1,4 g/dl im Normbereich liegt. Das Troponin liegt im Mittelwert bei 4,93 ng/l ± 1,54 ng/l. Für den Parameter NT-pro BNP kann ein Durchschnitt von 102,33 pg/mL ± 144,97 pg/mL erfasst werden und für CRP ein Mittelwert von 1,75 mg/l ± 2,69 mg/l. Die Werte sind alle im Referenzbereich.

## 6.1. Fragebogenauswertung

### 6.1.1. DeHiT Fragebogen

Der Mittelwert des DeHiT- Scores zwischen der Patient\*innengruppe beträgt 10,42 Punkte vs 3,96 Punkte bei der Kontrollgruppe. Je höher der DeHiT-Score, umso wahrscheinlicher liegt eine Herzinsuffizienz vor. Es liegt ein signifikanter Unterschied der DeHiT-Punkteanzahl zwischen dem Patient\*innen- und Kontrollkollektiv vor ( $p < 0,0001$ ). Die 35% der 26 Patient\*innen geben an, dass ihnen die Atmung schwerfällt, wenn sie zwei Etagen gemütlich die Treppen hoch gehen. Fast die Hälfte der 26 Beteiligten bekommen schlechter Luft, wenn sie schnell gehen und 80,8% verneinen eine anfallsweise nachts auftretende Luftnot. Eine weitere schwere Limitation, die die Patient\*innen angeben, ist, dass 69,2% der Individuen sich schnell müde und erschöpft fühlen. Nur ein kleiner Teil der Patient\*innenpopulation leidet an Herzstolpern und bei 23,1% ist der Ruhepuls schneller als 80 pro Minute.

Die Abbildung neun zeigt die Signifikanz zwischen den Patient\*innen nach COVID-19 und der Kontrollgruppe.

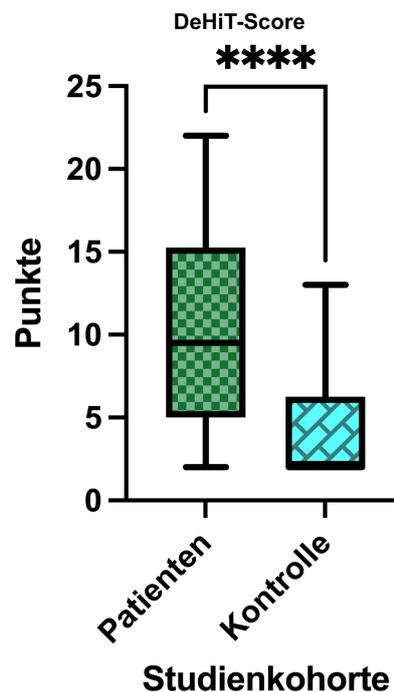


Abbildung 9 Boxplot des DeHiT-Scores zwischen den Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
\*\*\*\*  $p < 0,0001$

In der Tabelle sieben sind die prozentualen Ergebnisse des DeHiT-Fragebogens aufgelistet.

Tabelle 7 DeHiT-Fragebogen Auswertung zwischen der Patient\*innengruppe (n=26) und der Kontrollgruppe (n=26)

	<b>Patient*innen (n=26)</b>	<b>Kontrolle (n=26)</b>
<b>Fällt Ihnen die Atmung schwer, wenn Sie zwei Etagen gemütlich die Treppen hoch gehen?</b>		
Ja	34,6% (9/26)	3,8% ( 1/26)
Nein	30,8% (8/26)	84,6% (22/26)
Vereinzelt	34,6% (9/26)	11,5% ( 3/26)
<b>Bekommen Sie schlechter Luft, wenn Sie schnell gehen, so als ob Sie einen Bus noch erreichen wollen?</b>		
Ja	46,2% (12/26)	3,8% (1/26)
Nein	34,6% (9/26)	88,5% (23/26)
Vereinzelt	19,2% (5/26)	7,7% (2/26)
<b>Nehmen Sie Tabletten oder Naturprodukte gegen hohen Blutdruck?</b>		
Ja	15,4% (4/26)	7,7% (2/26)
Nein	84,6% (22/26)	92,3% (24/26)
Vereinzelt	0% (0/26)	0 (0/26)
<b>Fühlen Sie sich schnell müde und erschöpft?</b>		
Ja	69,2% (18/26)	15,4% ( 4/26)
Nein	11,5% ( 3/26)	80,8% (21/26)
Vereinzelt	19,2% ( 5/26)	3,8% ( 1/26)
<b>Schlafen Sie nachts mit erhöhtem Oberkörper?</b>		
Ja	23,1% ( 6/26)	11,5% ( 3/26)
Nein	73,1% (19/26)	88,5% (23/26)
Vereinzelt	3,8% ( 1/26)	0% (0/26)

	Patient*innen (n=26)	Kontrolle (n=26)
<b>Haben Sie nachts anfallsweise Luftnot?</b>		
Ja	7,7% ( 2/26)	0% ( 0/26)
Nein	80,8% (19/26)	100% (26/26)
Vereinzelt	11,5% ( 1/26)	0% ( 0/26)
<b>Müssen Sie nachts mehr als zweimal zum Wasserlassen aufstehen?</b>		
Ja	15,4% ( 4/26)	7,7% ( 2/26)
Nein	73,1% (19/26)	92,3% (24/26)
Vereinzelt	11,5% ( 3/26)	0% (0/26)
<b>Haben Sie geschwollene Füße oder Fußknöchel?</b>		
Ja	15,4% ( 4/26)	3,8% ( 1/26)
Nein	65,4% (17/26)	92,3% (24/26)
Vereinzelt	19,2% ( 5/26)	3,8% ( 1/26)
<b>Haben Sie hohen Blutdruck?</b>		
Ja	19,2% ( 5/26)	7,7% (2/26)
Nein	73,1% (19/26)	92,3% (24/26)
Vereinzelt	7,7% ( 2/26)	0% (0/26)
<b>Haben Sie Herzstolpern?</b>		
Ja	15,4% ( 4/26)	0% (0/26)
Nein	61,5% (16/26)	100% (26/26)
Vereinzelt	23,1% ( 6/26)	0% (0/26)
<b>Ist ihr Puls schneller als 80 pro Minute?</b>		
Ja	23,1% ( 6/26)	11,5% ( 3/26)
Nein	57,7% (15/26)	88,5% (23/26)
Vereinzelt	19,2% ( 5/26)	0% (0/26)

	<b>Patient*innen (n=26)</b>	<b>Kontrolle (n=26)</b>
<b>Ist ihr Puls unregelmäßig?</b>		
Ja	11,5% ( 3/26)	0% ( 0/26)
Nein	76,9% (20/26)	96,2% (25/26)
Vereinzelt	11,5% ( 3/26)	3,8% ( 1/26)

Es erfolgte eine fokussierte Analyse der beiden Patient\*innengruppen untereinander anhand des DeHiT-Fragebogens. Es ist ersichtlich, dass 37,5% der Patient\*innen mit Chronic Fatigue eine erschwerte Atmung beim Treppensteigen haben, wohingegen nur 30% der Long/Post-COVID-19 Patient\*innen diese Beschwerden angeben. Die Hälfte der Personen mit chronischem Erschöpfungssyndrom leiden schneller an Dyspnoe bei schnellerem Gehen. Auf Seiten der Individuen mit Post-COVID-19 Syndrom sind nur 40% der Patient\*innen von dieser Problematik betroffen. Die 81,3% der Chronic Fatigue Patient\*innen fühlen sich schnell müde und erschöpft, vergleiche in der Tabelle acht. In der Patient\*innengruppe mit Long/Post-COVID-19 verspüren nur 50% vermehrte schnellere Erschöpfung wie in Tabelle acht zu sehen.

*Tabelle 8 DeHiT-Auswertung der Chronic Fatigue Patient\*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und der Post-COVID-19 Patient\*innen (n=10)*

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16)</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10)</b>
<b>Fällt Ihnen die Atmung schwer, wenn Sie zwei Etagen gemütlich die Treppen hoch gehen?</b>		
Ja	37,5% (6/16)	30% (3/10)
Nein	12,5% (2/16))	60% (6/10)
Vereinzelt	50% (8/26)	10% (1/10)

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16)</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10)</b>
<b>Bekommen Sie schlechter Luft, wenn Sie schnell gehen, so als ob Sie einen Bus noch erreichen wollen?</b>		
Ja	50% (8/16)	40% (4/10)
Nein	18,8 % (3/16)	60% (6/10)
Vereinzelt	31,3% (5/16)	0%

**Chronic Fatigue nach Post-COVID-19  
COVID-19 Infektion (n=10)  
(n=16)**

<b>Nehmen Sie Tabletten oder Naturprodukte gegen hohen Blutdruck?</b>		
Ja	18,8% (3/16)	10 % (1/10)
Nein	82,3% (13/16)	90% (9/10)
Vereinzelt	0% (0/16)	0 (0/10)

<b>Fühlen Sie sich schnell müde und erschöpft?</b>		
Ja	81,3% (13/16)	50% (5/10)
Nein	18,3% ( 3/16)	30% (3/10)
Vereinzelt	0% ( 0/16)	20% (2/10)

<b>Schlafen Sie nachts mit erhöhtem Oberkörper?</b>		
Ja	31,3% (5/16)	10% (1/10)
Nein	62,5% (10/16)	90% (9/10)
Vereinzelt	6,3% ( 1/16)	0% (0/10)

<b>Haben Sie nachts anfallsweise Luftnot?</b>		
Ja	6,3% ( 1/16)	10% ( 1/10)
Nein	75% (12/16)	90% (9/10)
Vereinzelt	18,8% ( 3/16)	0% (0/10)

<b>Müssen Sie nachts mehr als zweimal zum Wasserlassen aufstehen?</b>		
Ja	12,5% ( 2/16)	20% (2/10)
Nein	75% (12/16)	70% (7/10)
Vereinzelt	12,5% ( 2/16)	10% (1/10)

<b>Haben Sie geschwollene Füße oder Fußknöchel?</b>		
Ja	18,8% ( 3/16)	10% (1/10)
Nein	68,8% (11/16)	60% (6/10)
Vereinzelt	12,5% ( 2/16)	30% (3/10)

**Chronic Fatigue nach Post-COVID-19  
COVID-19 Infektion (n=10)  
(n=16)**

<b>Haben Sie hohen Blutdruck?</b>		
Ja	25% ( 4/16)	10% (1/10)
Nein	62,5% (10/16)	90% (9/10)
Vereinzelt	12,5% ( 2/16)	0% (0/10)

<b>Haben Sie Herzstolpern?</b>		
Ja	18,8% ( 3/16)	10% (1/10)
Nein	68,8% (11/16)	50% (5/10)
Vereinzelt	12,5% ( 2/16)	40% (4/10))

<b>Ist ihr Puls schneller als 80 pro Minute?</b>		
Ja	18,8 % (3/16)	30% (3/10)
Nein	56,3% (9/16)	60% (6/10)
Vereinzelt	25% (4/16)	10% (1/10)

<b>Ist ihr Puls unregelmäßig?</b>		
Ja	12,5% (2/16)	10% (1/10)
Nein	75% (12/16)	80% (8/10)
Vereinzelt	12,5% (2/16)	10% (1/10)

### 6.1.2. WHO-5 Fragebogen

Der WHO-5 Fragebogen befasst sich mit der Lebensqualität der letzten zwei Wochen. Der Fragenkatalog zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) zwischen der Patient\*innen- und der Kontrollgruppe, mit einer durchschnittlich höheren Lebensqualität auf Seiten der Kontrollgruppe (Mittelwert 42,77 % vs 67,54 %). In der Tabelle neun werden die Ergebnisse dargestellt und in der Abbildung zehn die Signifikanz veranschaulicht.

Tabelle 9 WHO-5 Fragebogenauswertung zwischen der Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26),

<b>Gesamtscore WHO-5</b>	<b>Patient*innengruppe (n=26)</b>	<b>Kontrollpatient*innen (n=26)</b>	<b>p-Wert</b>
100%	42,77 ± 21,7	67,54 ± 14,1	0,0001****

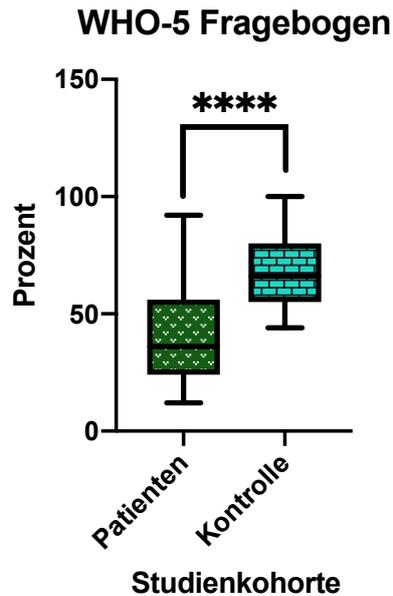


Abbildung 10 Boxplot Gesamtpunktevergleich des WHO-5 Fragebogens zwischen der Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26)  
\*\*\*\*p<0,0001

Die Fragebogenauswertung des Patient\*innenkollektivs zeigt, dass der Großteil meistens oder nur ab und zu in den letzten zwei Wochen froh und guter Laune war, wohingegen die Kontrollgruppe zu 57,7 % die meiste Zeit froh und guter Laune war.

Einen weiteren Unterschied sieht man in der Frage bezüglich Entspannung und Ruhe. Die Patient\*innen fühlten sich nur mehr als die Hälfte der Zeit beziehungsweise nur ab zu ruhig und entspannt. Die Kontrollgruppe hingegen hat in den letzten Wochen meistens Ruhe und Entspannung erlebt. Die Hälfte des Patient\*innenkollektivs hat sich laut des Fragebogens in den letzten 2 Wochen nur ab und zu energisch und aktiv gefühlt und 30,8% zu keinem Zeitpunkt. Im Gegensatz dazu empfand sich der Hauptteil der Kontrollproband\*innen meistens energisch und aktiv. Die Patient\*innengruppe zeigt, dass sich der Großteil mit 42,3% zu keinem Zeitpunkt nach dem Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt hat, wobei die Kontrollgruppe meistens frisch und ausgeruht war. Die letzte Antwort, bezogen auf den Alltag, demonstriert, dass bei dem größten Teil der betroffenen Probanden der Alltag nur ab und zu voller Dinge besteht, die sie interessieren.

In der folgenden Tabelle zehn sind die Antworten prozentual aufgelistet.

Tabelle 10 WHO-5 Fragebogen- Auswertung der Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26)

	<b>Patient*innen (n=26)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26)</b>
<b><i>In den letzten 2 Wochen war ich froh und guter Laune</i></b>		
Die ganze Zeit	11,5% (3/26)	11,5% (3/26)
Meistens	26,9% (7/26)	57,7% (15/26)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	11,5% (3/26)	23,1% (6/26)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	23,1% (6/26)	3,8% (1/26)
Ab und zu	26,9 % (7/26)	3,8% (1/26)
Zu keinem Zeitpunkt	0%	0%
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	0% (0/26)	11,5% (3/26)
Meistens	15,4 % (4/26)	42,3% (11/26)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	34,6 % (9/26)	26,9% (7/26)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	11,5% (3/26)	3,8% (1/26)
Ab und zu	34,6% (9/26)	11,5% (3/26)
Zu keinem Zeitpunkt	3,8% (1/26)	3,8% (1/26)
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich energisch und aktiv gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	3,8% (1/26)	19,2% (5/26)
Meistens	7,7% (2/26)	38,5% (10/26)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	3,8% (1/26)	26,9% (7/26)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	3,8% (1/26)	7,7% (2/26)
Ab und zu	50% (13/26)	3,8% (1/26)
Zu keinem Zeitpunkt	30,8% (8/26)	3,8% (1/26)

	<b>Patient*innen (n=26)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26)</b>
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	0% (0/26)	3,8% (1/26)
Meistens	19,2% (5/26)	46,2% (12/26)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	3,8% (1/26)	19,2% (5/26)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	3,8% (1/26)	3,8% (1/26)
Ab und zu	30,8% (8/26)	26,9% (7/26)
Zu keinem Zeitpunkt	42,3% (11/26)	0% (0/26)
<b><i>In den letzten 2 Wochen war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren</i></b>		
Die ganze Zeit	19,2% (5/26)	26,9% (7/26)
Meistens	23,1% (6/26)	42,3% (11/26)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	11,5% (3/26)	15,4% (4/26)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	19,2% (5/26)	7,7% (2/26)
Ab und zu	26,9% (7/26)	7,7% (2/26)
Zu keinem Zeitpunkt	0% (0/26)	0 (0/26)

In einem nächsten Schritt wurden die zwei Patient\*innengruppen untereinander verglichen. Hier kann gezeigt werden, dass 37,5% der Chronic Fatigue Patient\*innen ab und zu froh und guter Laune waren, wohingegen 30% der Post-COVID-19 Patient\*innen etwas weniger als die Hälfte der Zeit froh und guter Laune waren. Die Hälfte der Chronic Fatigue-Patient\*innen konnte sich nur ab und zu in den letzten zwei Wochen entspannen, im Vergleich dazu konnte sich die Hälfte der Post-COVID-19 Patient\*innen etwas mehr als die Hälfte der Zeit entspannen.

Die Mehrheit der Chronic Fatigue Patient\*innen hat sich laut des Fragebogens in den letzten zwei Wochen nur ab und zu energisch und aktiv gefühlt und zirka 37,5% zu keinem Zeitpunkt. Im Gegensatz dazu empfand sich 40% der Post-COVID-19 Patient\*innen meistens energisch und aktiv. Die Chronic Fatigue Patient\*innengruppe zeigt, dass sich die Hälfte zu keinem Zeitpunkt nach dem Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt hat, wobei nur 30% der Post-COVID-19 Patient\*innen zu keinem Zeitpunkt frisch und ausgeruht waren. Die letzte Antwort, bezogen auf den Alltag, demonstriert, dass bei dem größten Teil der betroffenen Chronic Fatigue Proband\*innen (31,3%) der Alltag meistens voller Dinge

besteht, die sie interessieren. Im Gegensatz dazu besteht bei den Post-COVID-19 Patient\*innen (40%) der Tag ab und zu mit interessanten Sachen.

Diesen Vergleich gibt die Tabelle 11 wider.

Tabelle 11 WHO-5 Fragebogen-Analyse zwischen der Chronic Fatigue Patient\*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient\*innen (n=10)

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16)</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10)</b>
<b><i>In den letzten 2 Wochen war ich froh und guter Laune</i></b>		
Die ganze Zeit	6,3% (1/16)	20% (2/10)
Meistens	31,3% (5/16)	20% (2/10)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	6,3% (1/16)	20% (2/10)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	18,8% (3/16)	30% (3/10)
Ab und zu	37,5 % (6/16)	10% (1/10)
Zu keinem Zeitpunkt	0% (0/16)	0% (0/10)
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	0% (0/16)	0% (0/10)
Meistens	12,5% (2/16)	20% (2/10)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	25% (4/16)	50% (5/10)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	12,5% (2/16)	10% (1/10)
Ab und zu	50% (8/16)	10% (1/10)
Zu keinem Zeitpunkt	0% (0/16)	10% (1/10)
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich energisch und aktiv gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	0% (0/16)	10% (1/10)
Meistens	6,3% (1/16)	10% (1/10)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	0% (0/16)	10% (1/10)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	0% (0/16)	10% (1/10)
Ab und zu	56,3% (9/16)	40% (4/10)
Zu keinem Zeitpunkt	37,5% (6/16)	20% (2/10)

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16)</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10)</b>
<b><i>In den letzten 2 Wochen habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt</i></b>		
Die ganze Zeit	0% (0/16)	0% (0/10)
Meistens	12,5% (2/16)	30% (3/10)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	0% (0/16)	10% (1/10)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	0% (0/16)	10% (1/10)
Ab und zu	37,5% (6/16)	20% (2/10)
Zu keinem Zeitpunkt	50% (8/16)	30% (3/10)
<b><i>In den letzten 2 Wochen war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren</i></b>		
Die ganze Zeit	12,5% (2/16)	30% (3/10)
Meistens	31,3% (5/16)	10% (1/10)
Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	12,5% (2/16)	10% (1/10)
Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	25% (4/16)	10% (1/10)
Ab und zu	18,8% (3/16)	40% (4/10)
Zu keinem Zeitpunkt	0% (0/16)	0 (0/10)

## **6.2. EORTC QLQ-C30 Fragebogen Auswertung**

Der Mann - Whitney Test wurde verwendet, um die Ordinalzahlen von 1-7 der Frage zur Lebensqualität zu analysieren. Dabei konnte ein signifikantes Ergebnis zwischen der Patient\*innenpopulation und der Kontrollgruppe gefunden werden, siehe Streudiagramm 11.

Bezogen auf die physische Funktion kann gesagt werden, dass die Patient\*innengruppe in Bezug auf die körperliche Beanspruchung signifikant eingeschränkt ist. Die „Rollenfunktion“ zeigt einen signifikanten Unterschied mit einem Mittelwert von 43,62 im Patientenkollektiv vs 91,73 in der Kontrollgruppe. Bei den Patient\*innen in dieser Studie ist die „emotionale Funktion“ im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert. Es kann im Hinblick auf die „kognitive Funktion“ sowie „soziale Funktion“ ein signifikantes Ergebnis zwischen dem Kohortenkollektiv ermittelt werden. Die Patient\*innen leiden an vermehrter Müdigkeit (zirka

70% vs zirka 20%), Schmerzen (45,54% vs 5,15%), Dyspnoe (44,85% vs 3,81%), Insomnie (44,92% vs 17,96%) und haben mehr finanzielle Schwierigkeiten (zirka 20% vs 1,27%). In der Tabelle zehn sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und der p-Wert der Patient\*innen- sowie Kontrollgruppe zu sehen.

### EORTC QLQ-C30 Fragebogen/Lebensqualität

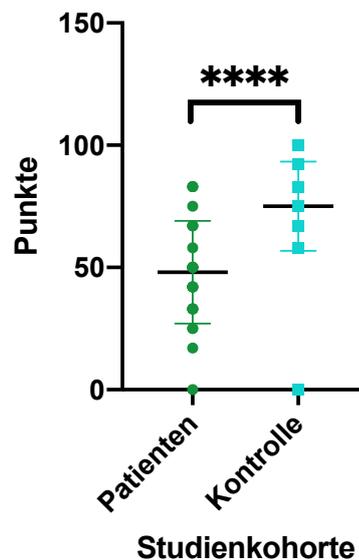


Abbildung 11 Streudiagramm: Vergleich der Lebensqualität zwischen Kontroll- (n=26) und Patient\*innengruppe (n=26) anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogen. \*\*\*\*p<0,0001

Tabelle 12 EORTC QLQ-C30 Fragebogenauswertung zwischen Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). ns = p>0,05 und nicht signifikant.

	Patient*innengruppe (n=26) Mittelwert ± SD	Kontrollgruppe (n=26) Mittelwert ± SD	p-Wert
<b>Lebensqualität</b>	48,08 ± 21	78,88 ± 10,8	0,0001 ****
<b>Physische Funktion</b>	71,81 ± 33,7	94,81 ± 10,1	0,0001 ****
<b>Rollen Funktion</b>	43,62 ± 33,7	91,73 ± 15,7	0,0001 ****
<b>Emotionale Funktion</b>	52,54 ± 31,3	80,92 ± 18,9	0,0001 ****
<b>Kognitive Funktion</b>	43,69 ± 37,8	90,96 ± 17,2	0,0001 ****
<b>Soziale Funktion</b>	55,19 ± 27,2	94,85 ± 10,3	0,0001 ****
<b>Müdigkeit</b>	69,35 ± 27,2	22,46 ± 17,5	0,0001 ****
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	7,04 ± 12,5	3,23 ± 8,2	ns
<b>Schmerzen</b>	45,54 ± 34,5	5,15 ± 10,3	0,0001 ****
<b>Dyspnoe</b>	44,85 ± 38,9	3,81 ± 10,8	0,0001 ****

	<b>Patient*innengruppe (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Insomnie</b>	44,92 ± 38,9	17,96 ± 27,1	0,006 ***
<b>Appetitmangel</b>	7,69 ± 19,6	20,5 ± 30	ns
<b>Obstipation</b>	12,81 ± 26,8	5,12 ± 15,5	ns
<b>Diarrhö</b>	6,42 ± 19	1,27 ± 6,5	ns
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	19,19 ± 31,5	1,27 ± 6,5	0,007 ***

Eine fokussierte Analyse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde zwischen den Patient\*innen, die an Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion leiden und den Patient\*innen mit Post-COVID-19 durchgeführt. Die Antworten wurden mithilfe der deskriptiven Statistik untereinander verglichen und die Signifikanz wurde mithilfe des t-Tests bei unabhängigen Variablen erhoben.

Die „emotionale, kognitive und soziale Funktion“ ist in beiden Patientengruppen als nicht signifikant zu bewerten, sowie auch nicht die Symptome zu Übelkeit, Dyspnoe, Appetitmangel, Obstipation und Diarrhö.

Es kann anhand dieses Fragebogens veranschaulicht werden, dass die Patient\*innen mit Long/Post-COVID-19 (60,7) eine höhere Lebensqualität als die Patient\*innen mit Chronic Fatigue (40,19) aufweisen. Ebenso sind die Patient\*innen mit Chronic Fatigue (64,63) in ihrer physischen Funktion eingeschränkter als die Proband\*innen mit Long/Post-COVID-19 (83,3). Weiters wird veranschaulicht, dass das Chronic Fatigue Patient\*innenkollektiv (47) eine vermehrte Einschränkung ( $p=0,003$ ) in alltäglichen Situationen mit sich bringt im Gegensatz zum Long/Post-COVID-19 Patientenkollektiv (68,3).

Bezüglich Symptomlast kann im Vergleich der zwei Gruppen eine signifikant ( $p<0,001$ ) erhöhte Müdigkeit bei Patient\*innen mit Chronic Fatigue (82,13) festgestellt werden, im Gegensatz zu Long/Post-COVID-19 Erkrankten (48,9). Weiters leiden die Patient\*innen mit Chronic Fatigue (zirka 60) gehäuft an Schmerzen als die Vergleichsgruppe (zirka 25). Ebenso kann demonstriert werden, dass die Chronic Fatigue Erkrankten signifikant häufiger finanziellen Schwierigkeiten haben.

Die Werte sind in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 EORTC QLQ-C30 Fragebogenauswertung zwischen Chronic Fatigue Patient\*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Patient\*innen (n=10). ns = p>0,05 und nicht signifikant.

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) Mittelwert ± SD</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10) Mittelwert ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Lebensqualität</b>	40,19 ± 15,9	60,7 ± 22,6	0,012 *
<b>Physische Funktion</b>	64,63 ± 22,3	83,3 ± 16	0,031 *
<b>Rollen Funktion</b>	29,19 ± 29,5	66,7 ± 27,2	0,003 **
<b>Emotionale Funktion</b>	43,69 ± 26,8	66,7 ± 34,1	ns
<b>Kognitive Funktion</b>	34,5 ± 32,5	58,4 ± 42,5	ns
<b>Soziale Funktion</b>	47 ± 32,5	68,3 ± 28,9	ns
<b>Müdigkeit</b>	82,13 ± 16,98	48,9 ± 28,5	0,001**
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	9,38 ± 13,5	3,3 ± 10,4	ns
<b>Schmerzen</b>	59,38 ± 30,9	23,4 ± 28,6	0,007 **
<b>Dyspnoe</b>	49,94 ± 36,6	36,7 ± 42,9	ns
<b>Insomnie</b>	64,69 ± 33,3	13,3 ± 23,3	0,0001 ****
<b>Appetitmangel</b>	10,4 ± 23,6	3,3 ± 10,4	ns
<b>Obstipation</b>	16,69 ± 32,3	6,6 ± 13,9	ns
<b>Diarrhö</b>	10,4 ± 23,6	0 ± 0	ns
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	29,1 ± 36,3	3,3 ± 10,4	0,039 *

### 6.3. Konventionelle Echokardiographie

In der Tabelle 14 sind alle konventionellen Echokardiographie Parameter erwähnt. Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis auf Seite vier und fünf erklärt. Hinsichtlich des linken Herzens im Speziellen LAV, LAV-Index, LVDd, Septum, Hinterwand können keine signifikanten Ergebnisse zwischen dem Patient\*innenkollektiv und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Es ist festzustellen, dass die LVEF einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ) zwischen der Patient\*innengruppe (62,77%) und der Kontrollgruppe (66%) aufweist, wie im Abbildung 12 ersichtlich ist.

Die diastolische LV-Funktion zeigt, dass E', das heißt die Geschwindigkeit der basalen Myokardgeschwindigkeit während des frühen diastolischen Einstroms (137), im Speziellen E' septal sowie E' lateral signifikant sind. Weiters weisen die E/E' lateral, E/E' mean und der TR Vmax einen signifikanten Unterschied auf, wie im unteren Boxplot gezeigt wird.

E/E'septal. MV E Vmax, MV A Vmax. MV E/A sowie DT E zeigen keine Signifikanz zwischen den zwei Gruppen. Das rechte Herz, unter anderem RAV, RAV-Index, TAPSE sowie sPAP weisen keine signifikanten Ergebnisse auf.

Tabelle 14 Konventionelle Echokardiographieparameter der Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). Ns bedeutet  $p > 0,05$  und ist nicht signifikant.

	<b>Patient*innengruppe (n=26) Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26) Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Linkes Herz</b>			
LAV	47,03 $\pm$ 11,5	40,16 $\pm$ 14,6	ns
LAV-Index	25,88 $\pm$ 6,4	23,51 $\pm$ 6,8	ns
LVEF	62,77 $\pm$ 4,9	66 $\pm$ 2,8	0,006 **
LVDd	44,33 $\pm$ 6,2	42,86 $\pm$ 6,8	ns
Septum	8,43 $\pm$ 1,1	8,15 $\pm$ 1,7	ns
Hinterwand	7,86 $\pm$ 1,3	7,46 $\pm$ 1,5	ns

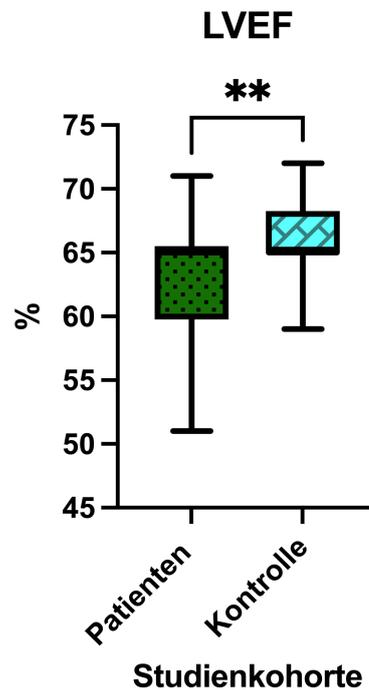


Abbildung 12 Boxplot LVEF der Patient\*innen (n=26) und Kontrollgruppe (n=26) im Vergleich  
 \*\*  $p < 0,006$

	<b>Patient*innengruppe (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26) Mittelwert ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>LV diastolische Funktion</b>			
MV E Vmax	0,78 ± 0,2	0,84 ± 0,2	ns
MV A Vmax	0,64 ± 0,16	0,62 ± 0,2	ns
MV E/A	1,26 ± 0,3	1,47 ± 0,6	ns
DT E	184,58 ± 65,3	172,69 ± 48,8	ns
E´septal	11,09 ± 2,2	13,54 ± 3,4	0,004 **
E´lateral	13,55 ± 4,1	16,82 ± 5,3	0,016 *
E´mean	12,37 ± 2,9	15,07 ± 4,2	0,009 **
E/E´septal	7,28 ± 2,7	6,36 ± 1,3	ns
E/E´lateral	6,31 ± 2,4	4,96 ± 1,7	0,025 *
E/E´mean	7,14 ± 3,16	5,63 ± 1,4	0,030 *
TR Vmax	2,33 ± 0,3	2,16 ± 0,2	0,031 *
<b>Rechtes Herz</b>			
RAV	34,27 ± 8,7	30,24 ± 11,1	ns
RAV-Index	19,1 ± 4,5	17,67 ± 5,6	ns
TAPSE	24,69 ± 3,5	23,38 ± 3,1	ns
sPAP	25,62 ± 4,9	23,67 ± 3	ns

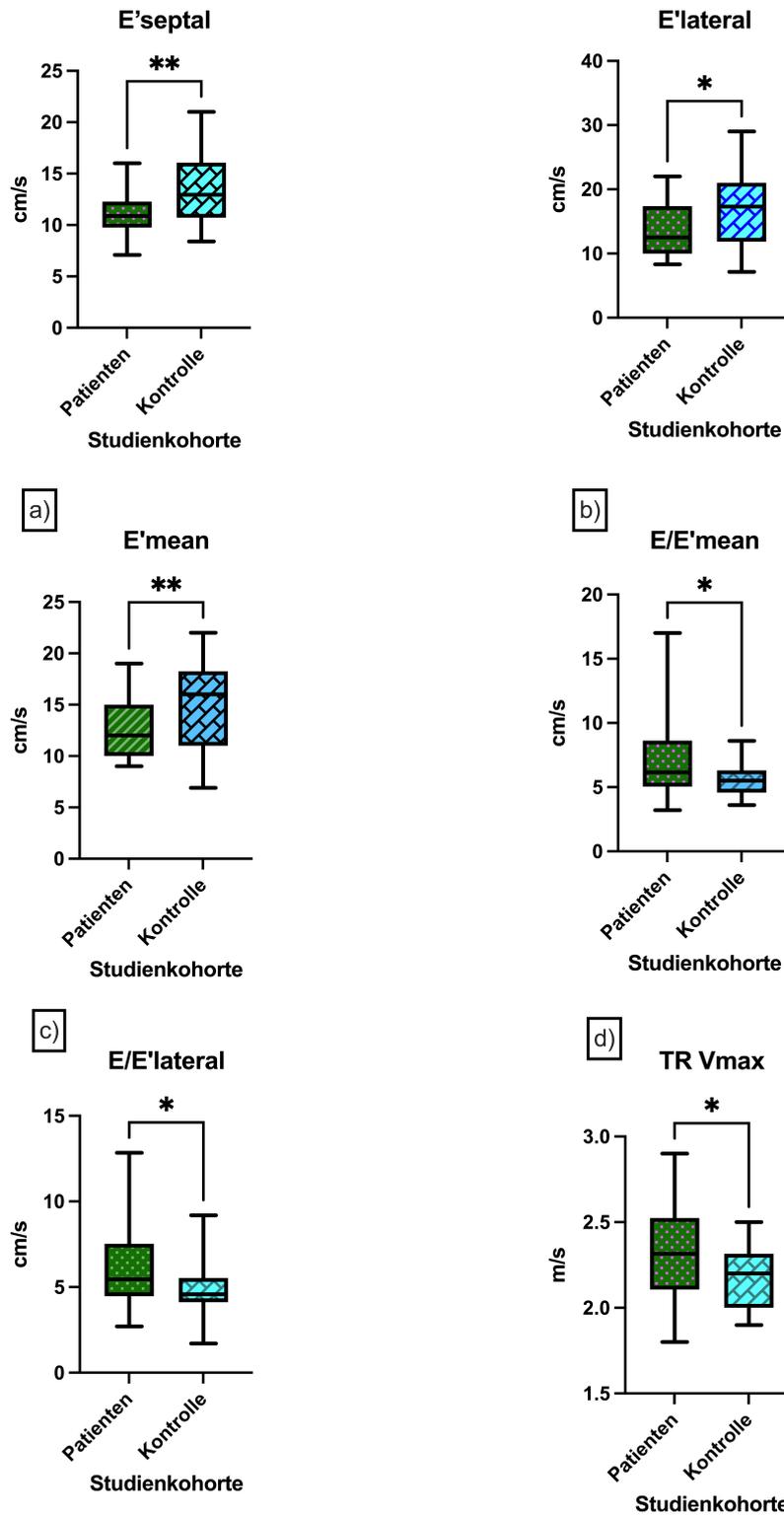


Abbildung 13 Boxplots a) E' septal der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 b) E' lateral der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 c) E/E' lateral der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 d) E/E' mean der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 e) E/E' lateral der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)  
 f) TR V max der Patient\*innen (n=26) und Kontrollen (n=26)

\* p <= 0,05; \*\*p <= 0,01, \*\*\*p <= 0,001; absolute Werte siehe Tabelle 14

In der Tabelle 15 ist die Subgruppen-Analyse der Patient\*innengruppe ersichtlich. Hier können zwischen den Chronic Fatigue Patient\*innen und den Long/Post-COVID-19 Patient\*innen keine signifikanten echokardiographischen Ergebnisse hinsichtlich des linken Herzens, der LV diastolischen Funktion sowie des rechten Herzens dargestellt werden.

Tabelle 15 Subgruppen-Echokardiographische Analyse der Chronic Fatigue Patient\*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Long/Post-COVID-19 Patient\*innen (n=10). Ns bedeutet  $p > 0,05$  und ist nicht signifikant.

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10) Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Linkes Herz</b>			
LAV	47,43 $\pm$ 13,1	46,4 $\pm$ 9	ns
LAV-Index	25,75 $\pm$ 6,5	26,1 $\pm$ 6,6	ns
LVEF	63,5 $\pm$ 5,3	61,6 $\pm$ 4,1	ns
LVDd	44,6 $\pm$ 7,1	43,9 $\pm$ 4,7	ns
Septum	8,38 $\pm$ 1,3	8,6 $\pm$ 0,8	ns
Hinterwand	8,12 $\pm$ 1,4	7,4 $\pm$ 1,1	ns
<b>LV diastolische Funktion</b>			
MV E Vmax	0,8 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,2	ns
MV A Vmax	0,68 $\pm$ 0,2	0,59 $\pm$ 0,1	ns
MV E/A	1,23 $\pm$ 0,3	1,28 $\pm$ 0,4	ns
DT E	193,9 $\pm$ 70	169,6 $\pm$ 57,2	ns
E`septal	11,2 $\pm$ 2,4	10,9 $\pm$ 1,9	ns
E`lateral	14,01 $\pm$ 4,4	12,81 $\pm$ 3,8	ns
E`mean	12,59 $\pm$ 3	12 $\pm$ 2,8	ns
E/E`septal	7,31 $\pm$ 2,6	7,23 $\pm$ 3,1	ns
E/E`lateral	6,31 $\pm$ 2,4	6,32 $\pm$ 2,6	ns
E/E`mean	7,44 $\pm$ 2,4	6,65 $\pm$ 2,7	ns
TR Vmax	2,32 $\pm$ 0,3	2,34 $\pm$ 0,3	ns

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16) Mittelwert ± SD</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10) Mittelwert ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Rechtes Herz</b>			
RAV	34,88 ± 8,8	33,3 ± 9	ns
RAV-Index	19,16 ± 4,4	19 ± 4,9	ns
TAPSE	24,44 ± 3,6	25 ± 3,6	ns
sPAP	25,92 ± 6,1	25,22 ± 3,2	ns

#### **6.4. Speckle Tracking Strain Daten, Myokardarbeitsanalyse**

Die Speckle Tracking Strain Ergebnisse und die Myokardarbeitsanalyse Ergebnisse werden in der Tabelle 16 evaluiert. Es kann keine Signifikanz des globalen longitudinalen Strains (GLS), des globalen Arbeitsindex (GWI), der globalen Arbeitseffizienz (GWE), der globalen unproduktiven Arbeit (GWW), der globalen konstruktiven Arbeit (GCW) sowie des systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen den zwei Gruppen dargestellt werden. Siehe die absoluten Werte in der Tabelle 16.

Tabelle 16 Myokardarbeitsanalyse der Patient\*innen- (n=26) und Kontrollgruppe (n=26). Ns bedeutet  $p > 0,05$  und ist nicht signifikant.

	<b>Patient*innengruppe (n=26)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=26)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GLS (%)</b>	- 18,72 ± 2,01	- 19,27 ± 1,8	ns
<b>GWI (mmHg%)</b>	1752,77 ± 235,1	1798,31 ± 274,6	ns
<b>GWE (mmHg%)</b>	94,69 ± 2,4	94,69 ± 1,8	ns
<b>GWW (mmHg%)</b>	106,46 ± 55,9	107 ± 51,2	ns
<b>GCW (mmHg%)</b>	2168,88 ± 326,4	2201,31 ± 300,1	ns
<b>Blutdruck systolisch (mmHg)</b>	121,2 ± 11,5	118,9 ± 10,3	ns
<b>Blutdruck diastolisch (mmHg)</b>	76,8 ± 8,3	70,12 ± 16,9	ns

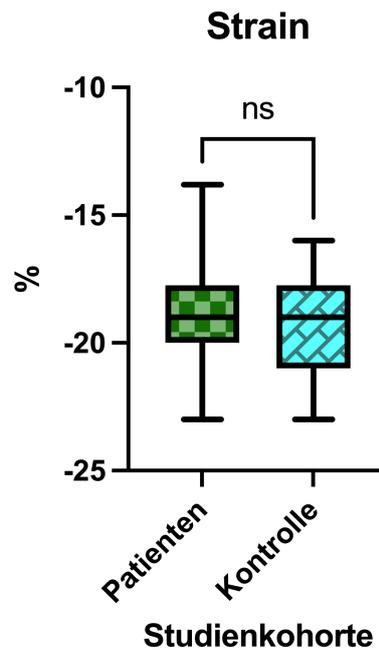


Abbildung 14 Boxplot des Strains zwischen Patient\*innen (n=26) und der Kontrollgruppe (n=26), ns=p>0,05. Absolute Werte siehe Tabelle 16

In der Subgruppenanalyse innerhalb der Patient\*innengruppe können folgende Werte wie in der Tabelle 16 erhoben werden und zeigen ebenso keine Signifikanz.

Tabelle 17 Subgruppen- Myokardarbeitsanalyse der Chronic Fatigue Patient\*innen nach COVID-19 Infektion (n=16) und Post-COVID-19 Proband\*innen (n=10). Ns bedeutet p>0,05 und ist nicht signifikant.

	<b>Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion (n=16)</b>	<b>Post-COVID-19 (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GLS (%)</b>	- 18,86 ± 2,3	- 18,5 ± 1,6	ns
<b>GWI (mmHg%)</b>	1753,31 ± 226,9	1751,9 ± 260	ns
<b>GWE (mmHg%)</b>	95 ± 1,7	94,2 ± 3,3	ns
<b>GWW (mmHg%)</b>	105,63 ± 53,5	107,8 ± 62,7	ns
<b>GCW (mmHg%)</b>	2179,75 ± 312,89	2151,5 ± 363,5	ns
<b>Blutdruck systolisch (mmHg)</b>	120,6 ± 10,9	122,3 ± 12,9	ns
<b>Blutdruck diastolisch (mmHg)</b>	76,13 ± 7,5	77,8 ± 9,8	ns

### 6.1. Langzeit-Blutdruck

Der Langzeitblutdruck wurde bei den 26 Patient\*innen untersucht und die Werte sind in der Tabelle 17 aufgelistet.

Tabelle 18 Langzeit-Blutdruck Werte der 26 Patient\*innen

	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SD
<b>Gesamt Systole (mmHg)</b>	102	136	116,42 $\pm$ 9,1
<b>Gesamt Diastole (mmHg)</b>	62	89	74,04 $\pm$ 7,7
<b>Gesamt MAD (mmHg)</b>	75	105	88,42 $\pm$ 7,9
<b>Gesamt Pulsdruck (mmHg)</b>	32	49	42,42 $\pm$ 4,1
<b>Gesamt HF (b/pm)</b>	60	101	75,17 $\pm$ 9,5
<b>Wachperiode Systole (mmHg)</b>	103	149	120,33 $\pm$ 11,1
<b>Wachperiode Diastole (mmHg)</b>	60	100	77,71 $\pm$ 9,1
<b>Wachperiode MAD (mmHg)</b>	75	114	91,75 $\pm$ 9,6
<b>Wachperiode Pulsdruck (mmHg)</b>	29	55	42,63 $\pm$ 5,5
<b>Wachperiode Herzfrequenz (b/pm)</b>	63	103	78,13 $\pm$ 9,5
<b>Schlafperiode Systole (mmHg)</b>	94	134	108,75 $\pm$ 9,3
<b>Schlafperiode Diastole (mmHg)</b>	52	83	66,63 $\pm$ 8,4
<b>Schlafperiode MAD (mmHg)</b>	68	100	80,88 $\pm$ 8,3
<b>Schlafperiode Pulsdruck (mmHg)</b>	35	51	42,17 $\pm$ 4,3
<b>Schlafperiode Herzfrequenz (b/pm)</b>	53	99	70,25 $\pm$ 10,8

## 6.2. Langzeit-EKG

Im 24 Stunden Langzeit- Elektrokardiogramm konnten bei der Patient\*innenpopulation Supraventrikuläre (SVES) sowie ventrikuläre Extrasystolen (VES) gesehen werden.

### 6.2.1. Supraventrikuläre Extrasystolen

Bei den Supraventrikulären Extrasystolen weisen 11,5% der 26 Individuen keine SVES auf. Vier Patient\*innen haben mehr als 100 SVES im 24 Stunden -EKG. Der höchste Wert lag bei 115 SVES im 24 Stunden-EKG.

### 6.2.2. Ventrikuläre Extrasystolen

Bei 23,1 % der 26 Patient\*innen wurden keine VES gesehen. Bei weniger als einem Viertel ein sowie zwei VES. Unter 4% der Patient\*innen hatten einen VES-Wert von 1856 VES. Der höchste aufgezeichnete Wert lag bei 1856 VES .

## 6.3. Belastungs-EKG-Auswertung

In der Patientengruppe konnte bei 16 Personen ein Belastungs-EKG in der Ergometrie im Campus Benjamin Franklin durchgeführt werden. Die durchschnittliche Gesamtbelastungszeit der 16 Patient\*innen zeigte einen Mittelwert von 06:40min  $\pm$  02:38min. Die Hauptabbruchgründe der Patient\*innenpopulation waren Ermüdung der Patient\*innen, gefolgt von peripherer muskulärer Erschöpfung, pathologischer Blutdruckerhöhung und nur eine Person erreichte die maximale Herzfrequenz. Die Maximale Herzfrequenz lag bei einem Mittelwert von 142 b/min  $\pm$  43,8 b/min. Die Ruhe-Herzfrequenz wurde mit einem Durchschnitt von 84,75 b/min  $\pm$  15,1 b/min dokumentiert.

Der Maximale Blutdruck wurde mit 190,4 mmHg systolisch zu 87,2 mmHg diastolisch verzeichnet und der Ruhe Blutdruck mit 118,4 mmHg systolisch zu 72,3 mmHg diastolisch. Die durchschnittliche Physical Working Capacity 130 (PWC 130) konnte bei 11 Patient\*innen mit dem Mittelwert 1,44 W/kg notiert werden, die PWC 150 bei 8 Patient\*innen mit 1,8 W/kg und die PWC 170 bei zwei Patient\*innen bei 2,06 W/kg. Eine durchschnittliche maximale ST-Streckenveränderung konnte bei 13 Patient\*innen bei -0,1 mV/s verzeichnet werden.

## 7. Diskussion

### 7.1. Leitfragen

COVID-19 ist eine durch SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung, die beim Menschen leichte bis schwere Krankheitsverläufe verursachen kann. Seit ihrem ersten Auftreten in China im Dezember 2019 hat sich die Pandemie rasant auf der ganzen Welt ausgebreitet. Trotz erheblicher Anstrengungen zur Eindämmung der Krankheit ist das Virus in vielen Ländern mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen weiter verbreitet (138).

Die klinische Manifestation des neuartigen SARS-CoV-2 (oder COVID-19) präsentiert sich individuell sehr unterschiedlich, mit asymptomatischem Verlauf bis zum akutem Atemnotsyndrom und Multiorganversagen. Daher stellt die genaue Diagnosestellung von COVID-19 nach wie vor eine Herausforderung dar. Die klinische Routinediagnose von COVID-19 basiert hauptsächlich auf der epidemiologischen Anamnese, klinischen Manifestationen und wird durch eine Vielzahl von Labornachweismethoden bestätigt (139). Mit dem Fortschreiten der globalen COVID-19-Pandemie gibt es immer mehr Hinweise dafür, dass einige Patient\*innen über die anfängliche Phase der akuten Infektion und Erkrankung hinaus anhaltende Symptome aufweisen können. Die Liste der anhaltenden und neuen Symptome, die von Patient\*innen gemeldet wurden, ist umfangreich, darunter chronischer Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, kognitive Dysfunktion und extreme Müdigkeit. Die Auswirkungen und Folgen solcher anhaltender klinischer Manifestationen werden als Long-COVID-19 oder Post-COVID-19-Syndrom bezeichnet und sind ein wachsendes Gesundheitsproblem (140).

Jede akute Infektionskrankheit, wie auch COVID-19, kann mehrere Organsysteme schädigen und zu chronischen Symptomen, zusammen mit objektiven physiologischen Anomalien, führen. Das Symptom der chronischen Müdigkeit kann durch eine beeinträchtigte Funktion des Herzens, der Lunge oder der Nieren verursacht werden. Es ist noch zu früh in der COVID-19-Pandemie, um zu wissen, wie viele Menschen eine

dauerhafte Funktionsstörung dieser Organe erleiden werden. Daher kann bei einigen Personen mit anhaltender Müdigkeit nach COVID-19 eine dokumentierte Schädigung dieser Organe eine mögliche Erklärung für ihre Symptomkonstellation sein (141).

Wie oben bereits zitiert, ist es eine Herausforderung COVID-19 zu diagnostizieren und eine noch größere Aufgabe ein Long-COVID-19 oder Post-COVID-19-Syndrom als Diagnose klinisch zu erheben.

Um die Diagnose Long-COVID-19 stellen zu können, fehlen noch einheitliche Leitlinien, da die Symptome bei Post-COVID-19 alle sehr unspezifisch und sich nicht auf ein definiertes Organ beziehen lassen. So können die Symptome wie Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Müdigkeit klinische Symptome einer Funktionseinschränkung des Herzens sein(141). Insgesamt deuten neue Ergebnisse aus den bisherigen Studien darauf hin, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit den langfristigen extrapulmonalen Organmanifestationen in Verbindung gebracht werden kann, wobei die kardiale Beteiligung eine der häufigsten ist (141). Die langfristigen Auswirkungen der COVID-19-assoziierten Herzfunktionsstörung sind noch unbekannt. Daher ist es relevant, das Vorhandensein einer potenziellen Myokardschädigung bei Patient\*innen mit einer SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte zu bewerten, selbst wenn der Verlauf asymptomatisch war. Darüber hinaus ist es entscheidend, sich auf die Gruppe der Patient\*innen zu konzentrieren, die sich der Infektion nicht bewusst waren, da das Post-COVID-19-Herzsyndrom der erste Indikator für eine vergangene Infektion sein könnte (142, 143). Aus gesellschaftlicher Sicht besteht das Risiko, dass SARS-CoV-2 die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität weiter erhöhen könnte (50). Es muss abgeklärt werden, ob die Beschwerden bei Long- oder Post-COVID-19 und/oder bei Chronischer Fatigue nach COVID-19 Infektion durch eine kardiale Grundursache bedingt sind. Aufgrund dieser Problematik wurden in dieser Studie 26 Patient\*innen, die nach einer COVID-19 Infektion über 5 Wochen (10 Individuen) sowie über 6 Monate (16 Patient\*innen) anhaltende Symptome hatten, kardiologisch untersucht. Diese Rekrutierung von Patient\*innen hat sich als Einschlusskriterium als geeignet erwiesen, da man so eine diagnostische Verwertbarkeit der Transthorakalen Echokardiographie-Parameter bei Patient\*innen mit Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion erheben kann. Die Transthorakale Echokardiographie gilt als eine gute, sensitive Methode, um Funktionseinschränkungen des Herzens zu evaluieren.

Ziel unserer Studie war es, die Herzstruktur und die Herzfunktion mittels transthorakaler Echokardiographie zu charakterisieren und so, eine kardiale Dysfunktion zu detektieren, um eine mögliche Relation zur Beschwerde zu bringen. Zusätzlich war ein weiteres

Forschungsziel die Prävalenz von Fatigue/Anhedonie nach COVID-19 festzustellen, um die möglichen Auswirkungen auf die kardiale Belastbarkeit und die Lebensqualität zu ermitteln. Anhand des DeHiT-Fragebogens (121) konnten die subjektiven Symptome bezogen auf eine Herzinsuffizienz der Patient\*innen abgefragt werden. Der DeHiT Fragebogen wird häufig als Ein- oder Ausschlusskriterium für die Therapie sowie für die Prognose und Bewertung von Outcomes verwendet (121).

Da die Symptome und der Leidensdruck der Patienten individuell unterschiedlich sind, war ein weiterer Schwerpunkt der klinischen Studie festzustellen, inwieweit die Patient\*innen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Diese Lebensqualität konnte anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und des WHO-5 Fragebogens erhoben werden. Mithilfe der Auswertung wurde ein Augenmerk daraufgesetzt, ob es eine Korrelation der Lebensqualität mit der Symptomatik und der Echokardiographischen Untersuchung gibt. Diese Scores der Fragebogen dienen als Basiswerte für weitere follow-up Studien.

## **7.2. Demographische Analyse- Rolle des Geschlechts und des BMI**

Die Kontrollgruppe orientiert sich methodisch durch Matching an den Long/Post-COVID-19/Chronic Fatigue Patienten nach COVID-19 Infektion. Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte die Ähnlichkeit der Geschlechterverteilung der beiden Gruppen mit einer Signifikanz von ( $p=1$ ) nachgewiesen werden. Es sind vier männliche Individuen und 22 weibliche Individuen in der Studie evaluiert worden. Laut der Studie von Gebhard et al. (144) infizieren sich generell mehr Frauen mit COVID-19, jedoch ist die Todesfallrate bei Männern höher. Darüberhinaus wurde beobachtet, dass das Alter sowie geschlechtsspezifisches Verhalten und/oder biologische Variablen bei der Anfälligkeit für die COVID-19-Krankheit interagieren (144). Laut der Studie von Shephard et al. (145) leiden Frauen zwei-bis sechsmal häufiger an Chronic Fatigue als Männer, wobei alle Altersgruppen, sozioökonomischen Gruppen, ethnischen Gruppen und geografischen Lagen betroffen sind. In einer weiteren Studie von Bai et al. (146) liegt der Anteil an weiblichen Patient\*innen mit Long-COVID-19 bei 81,7% ( $n=137$ ) und laut des Autors Tleyjeh et al. (147) ist das weibliche Geschlecht mit einem höheren Chronic Fatigue Syndrom-Risiko verbunden.

Diese Geschlechterdominanz auf Seiten der Frauen ist auffallend und bietet Spielraum für weitere Forschungsfragen inwieweit Geschlecht und Hormonhaushalt mit einem Long-COVID-19 beziehungsweise mit einem Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion zusammenhängen.

Das Alter unseres Patient\*innenkollektivs zeigt ein Durchschnittsalter von 45,5 Jahren, wohingegen in der Studie von El Sayed et al. (148), in der 200 Patient\*innen mit Post-

COVID-19 eingeschlossen wurden, das durchschnittliche Alter mit 36,58 Jahren angegeben wird und dementsprechend jünger ist.

Mithilfe des BMI wird deutlich, dass die Patient\*innengruppe unserer Studie übergewichtig ( $25,96 \text{ kg/m}^2$ ) ist im Unterschied zur Kontrollgruppe. In der Post-COVID-19 Studie von Goertz et al. (149) wurden 2113 Personen befragt, von denen 85% weiblich waren und ein Durchschnittsalter von 47 Jahren hatten. Der Body-Mass-Index war in dieser niederländischen und belgischen Studie ebenso erhöht mit einem durchschnittlichen Wert von  $25 \text{ kg/m}^2$ , welcher vergleichbar mit unseren Daten ist. Ein erhöhter BMI, so wie in unserer Studie bestätigt, gilt als Risiko für eine Herzinsuffizienz und stellt ein tatsächliches Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, da Übergewicht das Herz- und Kreislaufsystem belastet (150).

### **7.3. Vergleich der Klinik zwischen Patient\*innen- und Kontrollgruppe**

In der Metaanalyse von 41 eingeschlossenen Studien wird die globale gepoolte Post-COVID-19 Erkrankungsprävalenz auf 43% geschätzt (16). Basierend auf einer WHO-Schätzung von 470 Millionen weltweiten COVID-19-Infektionen zeigt diese Studie, dass rund 200 Millionen Menschen an langfristigen gesundheitlichen Folgen von COVID-19 leiden (16). Laut einer Umfrage des Amtes für nationale Statistik der britischen Regierung im November 2020, hatte etwa jede fünfte Person, die positiv auf COVID-19 getestet wurde, Symptome, die 5 Wochen oder länger anhielten und jede 10. Person hatte Symptome, die 12 Wochen oder länger anhielten (140). Die fünf häufigsten Symptome waren in der Metaanalyse von Lopez-Leon et al. (151) Müdigkeit (58 %), Kopfschmerzen (44 %), Aufmerksamkeitsstörungen (27 %), Haarausfall (25 %) und Atemnot (24 %). In unserer Studie klagen die Patient\*innen, die an Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion bzw an Post-COVID-19 leiden, über Konzentrationsstörungen, Einschlafstörungen, unerholsamen Schlaf, Brust- und Atembeschwerden, Fatigue, Muskelverspannungen, subfebrile Temperaturen, „grippeartiges Gefühl“ und Zunahme der Beschwerden nach leichter Anstrengung. In der Post-COVID-19 Studie von Augustin et al. (138) wurden 442 bzw. 353 Patienten über vier bzw. sieben Monate nach Symptombeginn beobachtet. Vier Monate nach der SARS-CoV-2-Infektion präsentierten sich die Patient\*innen mit Atemnot, mit Anosmie, mit Ageusie und mit Müdigkeit. Mindestens eines dieser charakteristischen Symptome war im 4. bzw. 7. Monat nach der Infektion vorhanden (152). Der Autor Townsend et al. (19) berichtete über anhaltende Müdigkeit bei 52,3 % (67/128) im Median von 10 Wochen nach der ersten COVID-19 Infektion, unabhängig von der Schwere der ursprünglichen Erkrankung. Das Symptom der Müdigkeit lässt sich auch in unserer Studie

bestätigen. Anhand der EORTC QLQ-C30 Fragebogenanalyse wiesen zirka 70% unserer Patient\*innen Müdigkeit auf.

Die arterielle Hypertonie hat eine hohe Prävalenz und ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie trägt wesentlich zur weltweiten Morbidität und Mortalität bei und stellt daher eine enorme sozioökonomische Belastung dar (153). Anhand unserer klinischen Untersuchung ist der Langzeit-Blutdruck bei der Patient\*innengruppe im Normbereich. In der Wachperiode sowie Schlafperiode können ebenso normale Blutdrücke verzeichnet werden. Diese Zahlenwerte (<140/90 mmHg) sprechen dafür, dass im Durchschnitt keine erhöhten Blutdruckwerte bei den Patienten vorliegt.

Als weiterer Parameter wurde die Herzfrequenz in dieser Dissertation betrachtet, die mit einem Mittelwert von 75 b/min im Patient\*innenkollektiv vs 73 b/min in der Kontrollgruppe im Normbereich liegt. In der Wachperiode wurde eine höhere Herzfrequenz von 78 b/min und in der Schlafperiode eine Herzfrequenz von 70,3 b/min bei den Patienten verzeichnet. Laut der Studie von Tudoran et al. (82) zeigen die 150 Patient\*innen, die an Post-COVID-19 leiden, ebenfalls keine Brady- oder Tachykardie mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 73-75 b/min.

Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde in dieser Studie analysiert und kann mit einem Mittelwert über eine Dauer von 24 Stunden mit 88,4 mmHg angegeben werden. In der Wachperiode liegt der MAD minimal höher und in der Schlafperiode ist er niedriger. Der Pulsdruck in der Langzeit-Blutdruckmessung dokumentiert ebenso wie in der Wachperiode sowie Schlafperiode normale Werte. Anhand dieser Langzeit-Blutdruckdaten sieht man keine Auffälligkeiten in dem Patientenkollektiv. Zusammenfassend liegt der MAD im Normbereich (zwischen 70 mmHg und 105 mmHg), was für eine ausreichende Organperfusion spricht. Der Pulsdruck zeigt keine pathologischen Werte und dadurch besteht laut Blacher et al. (154) kein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Herzerkrankungen. Diese Grundlagenforschung von Blacher et al. (154) hat gezeigt, dass der Pulsdruck eine größere Determinante ist als der mittlere arterielle Druck. Tatsächlich steigert bereits eine Erhöhung des Pulsdrucks um 10 mmHg das kardiovaskuläre Risiko um bis zu 20 %.

Laut unserer Laboruntersuchung sind die Variablen CRP, Troponin, Hämoglobin und NT-pro BNP im Referenzbereich. Damit ist die Patient\*innengruppe hinsichtlich des Herzens als nicht kardiologisch belastet zu bewerten und sie weisen keine Herzinsuffizienzzeichen auf. Nach dem Autor Saricam et al. (155) dagegen zeigen symptomatische Long-COVID-19 Patient\*innen einen höheren NT-proBNP Spiegel mit einem Wert von 132,30 pg/mL ±

35,15 pg/mL, aber normale Troponin-Werte, vergleichbar mit unserer Studie, die einen Troponinwert der Patient\*innen von 4,93 ng/l zeigt. Die Post-COVID-19 Studie von Moreno-Pérez et al. (156) zeigt bei der Laboruntersuchung von 277 Individuen, dass das CRP bei 11,6% der Personen erhöht ist und das Troponin T bei 14,5% der Patienten >14 ng/L liegt. Das Pro-BNP ist bei Patient\*innen unter 50 Jahre bei 2 Personen (<450 pg/mL) und bei 50 - 75 Jährigen bei vier Befragten (>900 pg/mL) erhöht (156). Dazu lässt sich sagen, dass es sich bei unserem Patient\*innenkollektiv womöglich, um eine gesündere Population mit einfacherem klinischen Verlauf handelt.

#### **7.4. Analyse des DeHiT-Fragebogens**

Die Patient\*innen leiden an diversen Symptomen und haben einen hohen Leidensdruck. Es ist wichtig, die kardialen Beschwerden, den Schweregrad der Präsentation und die damit verbundene Mortalität bei den Patient\*innen zu erheben. In diesem Hinblick wurde in unserer Studie der DeHiT-Fragebogen verwendet und analysiert, um die gesundheitlichen Einschränkungen der Patient\*innen zu evaluieren und eine Herzinsuffizienz zu identifizieren. Der DeHiT Score dient dazu eine Herzinsuffizienz zu stratifizieren und wird in der Studie als Instrument verwendet, um eine Herzbelastung festzustellen.

Unsere Studie zeigte, dass ein signifikanter Unterschied der DeHiT-Punktezahl zwischen dem Patient\*innen und Kontrollkollektiv vorliegt. Den Patient\*innen fällt die Atmung bei Belastung schwer und sie fühlen sich schnell müde und erschöpft, wie in der Tabelle sieben dargestellt.

In der Subgruppenanalyse kann gezeigt werden, dass 81,3% aller Chronic Fatigue Patient\*innen sich schnell müde und erschöpft fühlen, wobei nur die Hälfte der Post/Long-COVID-19 Patient\*innen eine vermehrte schnellere Erschöpfung verspüren.

Die Beschwerden der Patient\*innen, die sie im Anamnesegespräch angegeben haben, korrelieren mit den Aussagen im Fragebogen. Anhand des DeHiT-Tests mit einem durchschnittlichen Mittelwert von 10,42 Punkten kann dargelegt werden, dass die Patient\*innen zu einer Herzinsuffizienz tendieren. Da diese Einschätzung subjektiver Natur ist, ist es von Bedeutung die Klinik sowie weitere Untersuchung anzufordern, um die bestmögliche Diagnose und Therapie der Patient\*innen zu etablieren.

Aufgrund der fehlenden Datenlage konnten keine Studien, die spezifisch den Herzinsuffizienz-Test als Instrument verwendeten, gefunden werden.

#### **7.5. Evaluation des WHO-5 Fragebogens**

In unserer Studie sollte festgestellt werden, inwieweit die Patient\*innen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Wie im Punkt 5.4. schon beschrieben, sind die

Individuen mit gesundheitlicher Einschränkung in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigt. Das Patientenkollektiv zeigt in der WHO-5 Fragebogenauswertung eine signifikant reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=0,0001$ ). In der Kohortenstudie von Tleyjeh et al. (147) wurde ebenso der World Health Organization – Five Well-Being Index (WHO-5) Fragebogen verwendet, um das psychische Wohlbefinden der COVID-19 Infizierten nach sechs Wochen bis sechs Monaten in den letzten 2 Wochen darzulegen. Ausgehend von einem WHO-5-Wohlbefindenswert von 0 bis 100, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste vorstellbare Wohlbefinden ist, beträgt der Mittelwert in der saudi arabischen Studie 85,36 Punkte (147). Dieser Wert dieser saudi arabischen Studie spricht für ein höheres Wohlfühl als in unserer Studie mit einem Durchschnittswert von 42,77 Punkten in der Patient\*innengruppe.

Die Fragebogenauswertung unseres Patient\*innenkollektivs zeigt, dass der Großteil nur ab und zu gute Laune empfand und die Patient\*innengruppe Schwierigkeiten hatte, sich zu entspannen. Anhand des Fragebogens konnte ein reduziertes Energielevel, Aktivitäten auszuführen, festgestellt werden. Diese Antriebshemmung sowie „das nicht ausgeruht sein nach dem Schlafen“ könnten Hinweise auf Schlaf- bzw Durchschlafprobleme sein. Dahingehend wäre es interessant in einer follow-up Studie den Pittsburgh Schlafqualitätsindex sowie den Insomnie-Schweregradindex zusätzlich noch zu analysieren.

Die Corona-Pandemie hat dem Großteil der Menschen Sorgen und Angst bereitet. Deshalb ist es möglich, dass die Mehrheit der Bevölkerung an einem Mangel an Lebensqualität leidet.

Auch die WHO hat ihre Besorgnis über die psychische Gesundheit und die psychosozialen Folgen der Pandemie zum Ausdruck gebracht (157). Es wird spekuliert, dass neue Maßnahmen wie Selbstisolation und Quarantäne die üblichen Aktivitäten, Routinen und Lebensgrundlagen von Menschen beeinträchtigt haben, was zu einer Zunahme von Einsamkeit, Angstzuständen, Depressionen, Schlaflosigkeit, schädlichem Alkohol- und Drogenkonsum und Selbstzweifeln führen kann (158).

Psychologen und Fachleute für psychische Gesundheit spekulieren, dass sich die Pandemie mit der Zunahme von Fällen von Depressionen, Selbstmord und Selbstverletzung auf die psychische Gesundheit der Bevölkerung weltweit auswirken wird (159, 160).

Diese Studien zeigen, dass das Kontrollkollektiv keine optimale Vergleichsgruppe in der Corona-Pandemie darstellen könnten. Aus diesem Grund erfolgte in dieser Dissertation eine weitere Analyse zwischen Patienten mit Chronic-Fatigue nach einer COVID-19 Infektion und mit Patienten mit Postviralem/Long-COVID-19 Syndrom.

Hier zeigte sich, dass die Patient\*innen mit Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion im Gegensatz zu Post-COVID-19 Patient\*innen seltener guter Laune hatten und sich schlechter entspannen konnten. Das Aktivfühlen tritt seltener auf und die Hälfte der Proband\*innen fühlte sich zu keinem Zeitpunkt beim Aufwachen frisch und ausgeruht. Jedoch bestand deren Alltag häufiger mit Dingen, die sie interessieren im Vergleich zu Patient\*innen mit Post-COVID-19, siehe Tabelle elf.

Abschließend ist zu erwähnen, dass es wichtig ist, Patient\*innen, die schon körperlich leiden, mental zu stärken, um ihnen mehr Lebensqualität zu schenken.

### **7.1. Evaluation des EORTC QLQ-C30 Fragebogens**

Anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens konnte in unserer Studie die globale Lebensqualität bewertet werden. Es ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in klinischen Studien und in der Praxis, kann aber auch verwendet werden, um den funktionellen Gesundheitszustand und die Symptome von Krebspatienten mit denen der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen (161, 162).

Die Skalen reichen von 0 bis 100, wobei hohe Werte auf den Funktionsskalen eine bessere Funktionsfähigkeit und hohe Werte auf den Symptomskalen eine höhere Symptombelastung anzeigen. Dieser Fragebogen hat sich für diese Dissertation als geeignet erwiesen, da er viele Fragen zur Lebensqualität, zur mentalen Situation, zu Symptomen und zu alltäglichen Problemen wie bspw. finanzielle Schwierigkeiten behandelt. In einer spanischen Studie von Lehmann et al. (163) wurden zwei Stichproben der spanischen Allgemeinbevölkerung vor und während der COVID-19-Pandemie mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogen verglichen. Teilnehmer\*innen während der Pandemie berichteten im Vergleich zu Teilnehmer\*innen vor der Pandemie von einer geringeren Rollenfunktion und geringeren emotionalen Funktionsfähigkeit, während sie auch eine geringere Symptombelastung in Bezug auf Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit zeigten. Die Teilnehmer\*innen, die angaben, keine oder nur mäßige soziale Distanzierung durchzuführen, zeigten einen höheren funktionellen Status sowie eine geringere Symptombelastung als Teilnehmer\*innen, die zumindest mäßige soziale Distanzierung durchführten (163). In der Post-COVID-19 Studie von Giorgi-Oncu et al. (164) lag der Mittelwert des Quality of Life Fragebogens bei einem Median von 62 Punkten.

In unserer Studie weist die Patient\*innengruppe (48 Punkte) eine signifikant verminderte Lebensqualität als die Kontrollgruppe auf. Im Vergleich zur oben beschriebenen Erhebung (164) kann ebenso eine niedrigere Lebensqualität in unserer Studie festgestellt werden. In unserer Studie wird gezeigt, dass die Patient\*innen eine hohe Symptombelastung aufweisen. Dies

wird vor allem an den signifikanten Ergebnissen im Hinblick auf Müdigkeit, Dyspnoe und dem hohen Maß an Schmerzen veranschaulicht. Eine erhöhte Symptomlast lässt sich auch bei Insomnie zeigen, was zu sozialen Problemen führt, wie auch in unserer Studie erhoben wurde. Anhand der EORTC QLQ-C30 Fragebogenanalyse geht aus diesen Gründen eine eingeschränkte Lebensqualität miteinher.

Um festzustellen, welche Gruppe der Fatigue Patient\*innen eine schlechtere Lebensqualität aufweist, wurde hinsichtlich dieses Fragebogens eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

In diesem Zusammenhang kann bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID-19 eine bessere Lebensqualität als bei Patient\*innen mit Chronic Fatigue demonstriert werden. Die Studie von Brittain et al. (165) stellt ebenfalls dar, dass bei Patient\*innen mit ME/CFS die Lebensqualität beeinträchtigt ist. In unserer Studie kann verständlich gemacht werden, dass die Patient\*innen mit Chronic Fatigue eine vermehrte Symptomlast hinsichtlich Müdigkeit ( $p < 0,001$ ) und Schmerzen aufzeigen. Sie haben auch eine vermehrte Einschränkung in alltäglichen Situationen sowie mehr finanzielle Schwierigkeiten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patient\*innen mit Chronic Fatigue nach COVID-19 Infektion einen höheren Leidensdruck aufweisen.

## **7.2. Echokardiographische Analyse in der gesunden Kontrollgruppe**

Basierend auf der Studie von Yingchoncharoen et al. (166) liegen die Strain-Werte in der gesunden Kontrollgruppe im Normbereich bei einem normalen globalen longitudinalen Strain von -19,27%. Laut der Studie von Morbach et al. (117) definierten Myocardial Work Indizes ist der globale Arbeitsindex (GWI), die globale Arbeitseffizienz (GWE), die globale unproduktive (GWW) sowie produktive Arbeit (GCW) in der für unsere Studie etablierten Kontrollgruppe nicht pathologisch reduziert. Die Kontrollgruppe bestätigt mit einem Mittelwert der LVEF von 66%, einen Strain von -19,27%, einer suffizienten diastolischen Funktion und einem zufriedenstellenden DeHiT-Score eine normale Herzfunktion. Die damit gesundheitsbezogene Lebensqualität, die unter anderem mit dem WHO-5-Fragebogen und dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben wurde, beträgt auf Seiten des gesunden Patientenkollektivs eine gute Lebensqualität. In der Übersicht von Hall et al. (167) wurde die klinische Validität des WHO-5 Fragebogen hoch bewertet mit einer Dimension von 0 (schlechtes Wohlbefinden) bis 100 (bestes Wohlbefinden). Die WHO-5 Skala ist unabhängig von der Grunderkrankung sowie auch ohne Erkrankung in vielen unterschiedlichen Situationen verwertbar (167). Aus diesem Grund kann gesagt werden, dass die altersabhängigen Strain-Werte sowie die myocardial function in unserer gesunden

Kontrollgruppe reproduzierbar sind. Zudem zeigen die unauffällige Herzfunktion und die physiologische Herzstruktur Auswirkungen auf eine gute Lebensqualität.

### **7.3. Echokardiographische Analyse in der Patient\*innengruppe vs Kontrollgruppe**

Bei der konventionellen echokardiographischen Untersuchung konnten innerhalb des Patient\*innenkollektivs normale Werte des linken Herzens erhoben werden. Der LAVI liegt in der Patient\*innengruppe sowie in der Kontrollgruppe laut der Studie von Aune et al. (168) im Referenzbereich. Der LAVI liefert ein genaueres Maß als die LA-Größe und gilt als robuster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (169). Ein vergrößerter LAVI kann bei Kardiomyopathie sowie bei einer Mitralinsuffizienz auftreten, was das Risiko für Vorhofflimmern sowie Schlaganfälle mit sich bringt. In unserer klinischen Studie kann demonstriert werden, dass der LAVI im Patient\*innenkollektiv durchschnittlich größer ist, als im Kontrollkollektiv. Hierbei wäre es möglich, dass die Patient\*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe „vorgeschädigte“ Herzen haben und daher eine schwerere Symptomatik mit Post-COVID-19 aufweisen. Nichtsdestotrotz soll in follow-up Studien festgestellt werden, ob die Patient\*innen in unserer Studie eine Prädisposition für eine zukünftige Kardiomyopathie und oder eine Mitralinsuffizienz aufweisen, hinsichtlich unseres LAVI-Ausgangswertes.

Die LVEF ist ein sensitiver Marker, um die Herzfunktion zu charakterisieren. Wie in der Abbildung elf ersichtlich ist, gibt es einen signifikanten Unterschied der LVEF-Werte zwischen den beiden Gruppen, die aber trotzdem beide im Normbereich liegen. Es ist klar zu erkennen, dass der LVEF des Patient\*innenkollektivs (62,77%) durchschnittlich niedriger ist, als bei den Kontrollpatient\*innen (66%). Das heißt, dass die Patient\*innen zu einer Herzinsuffizienz tendieren könnten. In diesem Hinblick ist es bedeutend, präventiv eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung zu diagnostizieren, um frühzeitig eine individuelle Therapie etablieren zu können. In der Long-COVID-19 Studie mit 231 Proband\*innen von Kersten et al. (170) konnte gezeigt werden, dass in ihrer Studie 22 Patient\*innen ein LVEF <55 % aufgewiesen haben und die restlichen Studienteilnehmer\*innen ohne pathologische LVEF-Befunde evaluiert wurden. In unserer Studie hingegen haben nur drei Teilnehmer\*innen eine LVEF von unter bzw gleich 55%. Das heißt, laut der Forschungsstudie von Kersten et al. (170), dass nur ein Zehntel der Proband\*innen eine eingeschränkte Herzfunktion aufweisen und in unserer Studie ca 1,1 %. In der Studie von Pelà et al. (171) wurde bei 160 Patient\*innen, die an Post-COVID-19 leiden, eine durchschnittliche LVEF von 68% erhoben und dies zeigt, dass die Patient\*innen in der Mehrheit ebenso keine eingeschränkte Pumpfunktion haben, aber mit einem

signifikant höheren Wert als in unserer Studie. In unserer Subgruppenanalyse konnte zwischen den Patient\*innen mit Chronic Fatigue und Long/Post-COVID-19 keine signifikanten Unterschiede zwischen der LVEF dargestellt werden. Interessanterweise wurde in der Long/Post-COVID-19 Gruppe durchschnittlich ein niedriger LVEF aufgezeigt als bei den Patient\*innen mit Chronic Fatigue.

Desweiteren wurde in unserer Studie die diastolische Funktion des linken Ventrikels im Rahmen der konventionellen Echokardiographie in den beiden Gruppen evaluiert. Hierbei beschreibt die E (E-Welle)-Geschwindigkeit den frühdiastolischen passiven Blutfluss in dem linken Herzventrikel. Die Werte von E'septal, E'lateral sowie E'mean sind in den beiden Gruppen im Referenzbereich, jedoch sind die Ergebnisse des Patient\*innenkollektivs signifikant schlechter als in der Kontrollkohorte. Diese Ergebnisse unserer Studie demonstrieren, dass die Patient\*innen mit Chronic Fatigue bzw Long/Post-COVID-19 eine schlechtere diastolische Funktion aufweisen und dies zukünftig zu einer diastolischen Dysfunktion bis hin zur Herzinsuffizienz führen könnte.

Ebenso wurde in unserer Studie das E/E'-Verhältnis erhoben, um den LV-Füllungsdruck und den linksventrikulären enddiastolischen Druck abzuschätzen. Der E/E'-Quotient sollte unter 15 sein. Ist dem nicht so, kann eine diastolische Dysfunktion vorliegen. Bei der Patient\*innengruppe liegt der E/E'-Quotient deutlich unter 15 mit einem signifikanten Wert zwischen den zwei Kohorten. In der klinischen Post-COVID-19 Studie von Szekeley et al. (172) lagen bei den 71 Teilnehmern die Mittelwerte für E/E' ebenfalls unter 8 und es konnten wie in unserer Studie keine Unterschiede in der diastolischen Funktion festgestellt werden. Hingegen unserer Darlegung wurde in der Studie von Tudoran et al. (173) bei 21,97% der 91 Post-COVID-19 Patient\*innen eine diastolische Dysfunktion festgestellt.

Als weiterer Parameter der Studie wurde der TR Vmax (tricuspid regurgitant velocity) untersucht, der basierend auf den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) die Pulmonale Hypertension einstuft (174). Zwischen der Patient\*innen- und Kontrollgruppe ist die Pulmonale Hypertension als niedrig (<2,8 m/s) zu werten. Dennoch ist hervorzuheben, dass der durchschnittliche Wert für TR Vmax sowie das durchschnittliche Ergebnis des sPAP in der Patient\*innenpopulation höher ist. Dieser grenzwertige TR Vmax-Wert, der in unserer Studie aufgezeigt wird, kann ein frühes Anzeichen einer möglichen linksventrikulären Dysfunktion sein. Dies kann zu einer Belastungseinschränkung, wie in unseren Fragebogen evaluiert, führen. In der Long-COVID-19 Studie von Tudoran et al. (82) wurde bei den Patient\*innen ein Wert von 2,26 m/s – 2,84 m/s für TR Vmax angegeben, was ebenso für keine starke pulmonale Hypertension spricht. In einer anderen Post-COVID-19 Studie wurde eine Prävalenz von

etwa 13,3 % erhöhter sPAP-Werte festgestellt, was auf eine pulmonale Hypertonie hindeutet (175). Zusammengefasst kann gesagt werden, dass es wichtig ist, die echokardiographischen Parameter sPAP sowie TR Vmax in follow-up Studien zu evaluieren, um eine pulmonale Hypertonie frühestmöglich zu erkennen.

Als weiterer Punkt wurden die Rechtsherz-Dimensionen sowie die Rechtsherzfunktion anhand der TAPSE in unserer prospektiven Studie evaluiert. Es konnten in unserer Erhebung keine signifikanten Ergebnisse der Rechtsherz-Funktion zwischen den zwei Gruppen erhoben werden.

Das maximale rechtsatriale Volumen (RAVI) liegt in beiden Gruppen im Referenzbereich. Im Durchschnitt jedoch, war der RAVI im Durchschnitt größer in der Patient\*innengruppe als in der Kontrollgruppe. Die Beurteilung einer RA-Vergrößerung ist wichtig, da diese Pathologie bei Lungenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern, erworbenen Herzklappenerkrankungen und Herzinsuffizienz auftreten kann. Hierbei ist hervorzuheben, dass die RV-Funktion eine wichtige Komponente in der gesamten Herzfunktion darstellt. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die RV-Dimensionen und die RV-Funktion in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von klinischen Symptomen und der körperlichen Leistungsfähigkeit stehen. Der RV spielt eine wichtige Rolle bei der Morbidität und Mortalität von Patient\*innen mit Herz-Lungen-Erkrankungen. Nach wie vor ist die echokardiographische Schätzung der RV-Funktion aufgrund der komplexen Form des RV unzureichend und birgt Schwierigkeiten zur richtigen Beurteilung (176). Aus diesem Grund besteht eine enge Korrelation der RV-Ejektionsfraktion mit der TAPSE, auch bezeichnet als Trikuspidalbewegung. Die TAPSE ist in den zwei vergleichenden Gruppen über 17mm und dadurch im Normbereich. In der Subgruppenanalyse können ebenso keine signifikanten Unterschiede der TAPSE zwischen den zwei Patient\*innenkohorten gezeigt werden. In der Literaturrecherche jedoch können pathologische RV-Dimensionen sowie RV-Funktionen dargelegt werden und bringen weitere Forschungsfragen für eine follow-up Studie. So veranschaulichte die Post-COVID-19 Studie von Erdem et al. (177), dass die RV-Dimensionen 2-3 Monate nach der Genesung von COVID-19 bei Patient\*innen ohne Risikofaktoren für PH erhöht sind. In einer weiteren Post-COVID-19 Studie von Tudoran et al.(175) wiesen mehr als die Hälfte der Patient\*innen pathologische Werte der RV- Funktion auf.

Die COVID-19 Infektion scheint mit persistierenden/de-novo-Herzschädigungen nach der Genesung verbunden zu sein, insbesondere mit subklinischen Myokardschädigungen in der frühen Phase und diastolischen Dysfunktionen später (178). Um das Ausmaß der

Herzschädigung und ihre klinischen Auswirkungen besser messen zu können, sind größere, gut konzipierte und kontrollierte Studien mit Ausgangsbewertungen erforderlich.

#### **7.4. Myokardarbeitsanalyse in der Patient\*innengruppe vs Kontrollgruppe**

Der Globale Longitudinal Strain (GLS) beschreibt die relative Längenänderung des LV-Myokards zwischen Enddiastole und Endsystole. Durch diese Technologie der Deformationsmessung kann eine frühe myokardiale Dysfunktion erkannt werden, bevor die EF abnimmt (179). Mithilfe der zweidimensionalen Dehnung mittels Speckle Trackings kann eine schnelle, zuverlässige und reproduzierbare Berechnung der systolischen LV-Deformation und so der LV-Leistung dargelegt werden (179). In diesem Hinblick ist der GLS ein sensitiver Marker für eine LV-Dysfunktion und wurde aus diesem Grund in unserer Studie evaluiert.

In unserer Studie zeigt die Myokardarbeitsanalyse mittels Speckle-Tracking keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patient\*innen- und Kontrollgruppe. Der GLS ist durchschnittlich geringer in der Patient\*innengruppe als in der Kontrollkohorte, aber nach wie vor im Normbereich. In unserer Subgruppenanalyse können ebenso keine signifikanten Ergebnisse dargelegt werden. Hierbei ist jedoch hervorzuheben, dass die Patient\*innen in unserer Studie grenzwertige GLS-Werte aufzeigen und deshalb zukünftig eine Herzschwäche entwickeln könnten. In diesem Zusammenhang evaluierte die Long- COVID-19 Studie von Tudoran et al. (82) einen LV-GLS von -20,43%. Dieser GLS ist deutlich höher als der GLS in unserer Patient\*innenkohorte. Das heißt, dass unsere Patient\*innen im Vergleich eine verschlechterte LV-Deformation aufweisen, was zu einer latenten LV-Dysfunktion führen könnte. In diesem Hinblick wäre es möglich, dass Patient\*innen mit leichter LV-Dysfunktion dazu neigen, eine schwere COVID-19 Infektion beziehungsweise Post-COVID-19 zu entwickeln. Jedoch ist hier kein kausaler Zusammenhang möglich.

Die Studie von Oikonomou et al. (180) zeigte, dass die Long-COVID-19 Patient\*innen im Vergleich zu Patient\*innen ohne Long-COVID-19 nach Infektion signifikant eingeschränkte LV-GLS hatten. Hinsichtlich dieser erhobenen Studie wäre es interessant, unsere Studie mit Personen ohne Long-COVID-19 nach COVID-19 Infektion zu vergleichen.

Als weiteren Punkt wurde die nicht-invasive Myokardarbeit in unserer Studie erhoben. Die nicht-invasive Myokardarbeit (MW) gilt als Instrument zur Untersuchung der LV-Leistung, der Myokarddeformation und der Nachlast. Der globale Arbeitsindex (GWI), das heißt die geleistete Gesamtarbeit des Herzens liegt in beiden Gruppen im Normbereich und ist nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen. Die globale konstruktive Arbeit (GCW) gibt die

geleistete positive Herzarbeit der kontrahierenden Segmente an. Es können hierbei keine signifikanten Ergebnisse zwischen den zwei Kohorten festgestellt werden. Die Werte der GCW liegen im Normbereich. Das bedeutet, dass die Abschnitte des Ventrikels synchron kontrahieren und entspannen, sodass alle Segmente effizient zum Schlagvolumen beitragen. Die Studie von Luchian et al. (181) zeigte, dass Long-COVID-19 Patient\*innen mit Dyspnoe im Vergleich zu asymptomatischen Patient\*innen eine niedrigere globale konstruktive Arbeit (GCW) und einen niedrigeren globalen Arbeitsindex (GWI) aufweisen. Diese Erkenntnisse können mit den Ergebnissen in unserer Studie bestätigt werden. Dem hinzu kommt, dass die durchschnittlichen Werte für GCW und GWI in unserer Studie (GCW: 2168,88; GWI: 1752,77) niedriger sind als in der Studie von Luchian et al. (181) (GCW: 2183,7; GWI: 1960). Dies kann darauf hindeuten, dass die GCW und der GWI zu einer Abnahme der myokardialen Leistung und zu einer subklinischen kardiale Dysfunktion bei unseren Patient\*innen führen könnte.

Als nächster Parameter wurde in unserer Studie die globale unproduktive Arbeit (GWW) analysiert. Die GWW ist vor allem bei dyssynchronen Kontraktionen, wie bei Schenkelblock, Ischämie und anderen Myokarderkrankungen von Bedeutung. Im Patient\*innenkollektiv liegt die unproduktive Arbeit im Referenzbereich. Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass eine suffiziente LV-Auswurfleistung in der Patient\*innengruppe erzielt wird. Die GWW ist in unserer Studie minimal. Aus diesem Grund wird das intakte Myokard nicht zusätzlich mechanisch belastet. Eine zusätzliche Belastung kann nämlich zum Umbau des beeinträchtigten Ventrikels führen (182).

Die globale Arbeitseffizienz (GWE) ist das Verhältnis zwischen konstruktiver Arbeit und der Summe von verschwendeter und konstruktiver Arbeit. Anhand dieser Berechnung bedeutet das, dass es bei einem normalen Herzen nur sehr wenig vergeudete Arbeit und daher eine hohe Arbeitseffizienz gibt (183). Die GWE liegt in unserer Studie im Referenzbereich.

Es wird nur in wenigen Studien darauf aufmerksam gemacht, dass Long-COVID-19 zu Deformationsanomalien führen kann (180, 181). Das setzt weitere Forschung in diesem Bereich voraus.

## **7.5. Schlussfolgerung**

Im Zuge der COVID-19 Infektion werden viele Schritte unternommen, um die Krankheit einzudämmen und zu behandeln. Neue Anstrengungen werden unternommen, um die Diagnose Long/Post-COVID-19 und Chronic Fatigue nach einer COVID-19 Infektion besser zu verstehen. Dabei stellt es für Forscher\*innen eine große Herausforderung dar, präventive

Maßnahmen zu gestalten, um zukünftig Long/Post-COVID-19 bis ME/CFS nach einer COVID-19 Infektion zu vermeiden.

In unserer Studie wird deutlich, dass es sich im Patient\*innenkollektiv vor allem um weibliche Individuen mit einem erhöhten BMI handelt. Diese Geschlechterdominanz auf Seiten der Frauen bietet Spielraum für weitere Forschungsfragen inwieweit Geschlecht und Hormonhaushalt mit einem Long/Post-COVID-19 beziehungsweise mit einem Chronic Fatigue nach einer COVID-19 Infektion zusammenhängen.

Anhand unserer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Herzstruktur sowie Herzfunktion bei Patient\*innen mit Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion nicht beeinträchtigt ist. Trotzdem gibt es signifikante Unterschiede zwischen der Patient\*innenkohorte und der Kontrollproband\*innenkohorte, das mittels konventioneller transthorakaler Echokardiographie festgestellt wurde. Anhand unserer Studie zeigen die Patient\*innen eine verminderte LVEF, einen vergrößerten LAVI sowie eine verminderten GLS im Vergleich zur Kontrollkohorte. Der GWI und der GWW sind in unserer Studie niedriger als in Vergleichsstudien sowie zwischen den zwei Kohorten. Diese Ergebnisse sind prognostisch relevant, um eine Herzschwäche frühestmöglich zu diagnostizieren. Die Parameter für  $E'$  und  $E/E'$  sowie TR Vmax sind in der Patient\*innengruppe signifikant höher als in der Vergleichskohorte und können für eine linksventrikuläre Dysfunktion sprechen.

Dahingehend wäre es möglich, dass Post-COVID-19 Patient\*innen früher eine Herzdysfunktion als Folge der COVID-19 Infektion entwickeln als andere Risikogruppen. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass die leichte LV-Dysfunktion nicht Folge der COVID-19 Infektion ist, sondern die Patient\*innen mit vorbelasteten Herzen ein Post-COVID-19 entwickeln.

Anhand unserer transthorakalen echokardiographischen Auswertungen und des Speckle-Trackings sowie der durchgeführten Myokardarbeitsanalyse kann mithilfe unseres DeHiT-Fragebogens eine körperliche Belastungseinschränkung begründet werden. Hierbei konnte ebenso evaluiert werden, dass wir die erste Studie sind, die den DeHiT als Instrument bei Post-COVID-19 angewendet haben.

Darüber hinaus kann mithilfe der Erhebung von Lebensqualität-Fragebögen (WHO-5 sowie EORTC QLQ-C30) eine eingeschränkte Lebensqualität der Patient\*innen in unserer Studie analysiert werden. Hierbei lässt sich darlegen, dass sich Patient\*innen mit Chronic Fatigue schlechter fühlen, als die Long/Post-COVID-19 Patient\*innen. Es sind keine signifikanten echokardiographischen Ergebnisse zwischen den zwei Subgruppen festzustellen, wobei zu erwähnen ist, dass die LVEF in Long/Post-COVID-19 Patient\*innen geringer ist als in Patient\*innen mit diagnostiziertem Chronic-Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass weitere Langzeitstudien erforderlich sind, um die Inzidenz und den klinischen Verlauf von durch COVID-19 verursachten Myokardschäden zu bestimmen. Es ist wichtig die Patient\*innen über „Post-COVID-19-Müdigkeitssyndrom“ aufzuklären, um frühzeitige und präventive Behandlungsmethoden anzustreben. Ebenso ist ein routinemäßiges kardiales Bildgebungsscreening zu implementieren. Hierbei sollen zukünftig sensitive Messwerte, wie LVEF, GLS, E/E', TR Vmax sowie TAPSE untersucht werden, um Funktionsstörungen am Herzen zu detektieren.

## **7.6. Limitationen**

Anhand unserer Studie wurden Patient\*innen deskriptiv mit Post-COVID-19 untersucht ohne kausale Zusammenhänge zu beweisen.

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Patient\*innen zum Erhebungszeitpunkt ist die Stichprobengröße auf 26 Individuen pro Kohorte beschränkt. Es werden TTE-Bilder analysiert, die im klinischen Alltag aufgenommen wurden. Dabei ist zu erwähnen, dass selten gesunde Patient\*innen echokardiografisch untersucht werden.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, die Patient\*innen mit Chronic Fatigue und Long/Post-COVID-19 mit Fatigue nach einer COVID-19 Infektion mit Proband\*innen zu vergleichen, die keine Fatigue-Symptomatik nach der COVID-19 Infektion entwickelt haben. Somit wäre eine bessere Verwertbarkeit der Daten zu garantieren.

Ein weiterer Punkt bezieht sich auf die körperliche Einschätzung der Patient\*innen. Es wäre in nachfolgenden Studien von Vorteil einen zusätzlichen 6-Minuten-Gehtest bei den Patient\*innen zu erheben, der kombiniert mit dem DeHiT-Fragebogen eine bessere Aussagekraft erzielt.

Ebenso konnte das Belastungs-EKG aufgrund der Pandemie nicht bei allen Proband\*innen erhoben werden. Aus diesem Grund sollte eine erneute Evaluation des Belastungs-EKG in Betracht gezogen werden.

## 8. Anhang

### 8.1. Literaturverzeichnis

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
2. WHO. World Health Organisation 2021 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>].
3. Dashboard WHE. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard WHO (COVID-19) Homepage: WHO; 2022 [updated 30 November 2022. Available from: <https://covid19.who.int>].
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
5. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449-1458.
6. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678.
7. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631.
8. WHO Headquarters (HQ) WW. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition 2021 [cited 2021 16 December 2021]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Bmj.* 2020;370:m3026.
10. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Bmj.* 2021;372:n136.
11. Zhang L, Richards A, Khalil A, Wogram E, Ma H, Young RA, Jaenisch R. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv.* 2020.
12. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293.
13. Ayoubkhani D. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. *Off Natl Stat.* 2021:1-16.
14. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003773.
15. Lemhöfer C, Sturm C, Loudovici-Krug D, Best N, Gutenbrunner C. The impact of Post-COVID-Syndrome on functioning - results from a community survey in patients after mild and moderate SARS-CoV-2-infections in Germany. *J Occup Med Toxicol.* 2021;16(1):45.
16. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022.
17. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.

18. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013-1022.
19. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O'Connor L, Leavy D, O'Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Ni Cheallaigh C, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one.* 2020;15(11):e0240784.
20. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(2):562-572.
21. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
22. Hives L, Bradley A, Richards J, Sutton C, Selfe J, Basu B, Maguire K, Sumner G, Gaber T, Mukherjee A, Perrin RN. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open.* 2017;7(11):e017521.
23. Komaroff AL. Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome. *Jama.* 2019;322(6):499-500.
24. Poon DC, Ho YS, Chiu K, Wong HL, Chang RC. Sickness: From the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:30-45.
25. Anthony S. Fauci M. Fauci to Medscape: 'We're All In It Together and We're Gonna Get Through It'. In: Eric J. Topol M, editor. *Medscape2020.*
26. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4(2):e003973.
27. ME/CFS FeVB. Was ist ME/CFS? 2022 [cited 2022. Available from: <https://www.fatigatio.de/me/cfs/was-ist-me/cfs>.
28. Services USDoHH. Symptoms of ME/CFS 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/me-cfs/symptoms-diagnosis/symptoms.html>].
29. Wallis A, Ball M, McKechnie S, Butt H, Lewis DP, Bruck D. Examining clinical similarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and D-lactic acidosis: a systematic review. *J Transl Med.* 2017;15(1):129.
30. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med.* 2010;8:93.
31. e.V. DGfMC. Was ist ME/CFS? 2021 [Available from: <https://www.mecfs.de/studien-zu-long-covid-ein-teil-der-coronainfizierten-entwickelt-me-cfs/>].
32. Beitzke D. [Acute and chronic cardiac involvement in COVID-19]. *Radiologe.* 2021;61(10):896-901.
33. Catapano F, Marchitelli L, Cundari G, Cilia F, Mancuso G, Pambianchi G, Galea N, Ricci P, Catalano C, Francone M. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications. *Insights Imaging.* 2021;12(1):28.
34. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-625.
35. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-1455.
36. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78.
37. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 1997;30(3 Pt 2):535-541.
38. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100.

39. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(4):166-169.
40. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):726-730.
41. Lew RA, Warner FJ, Hanchapola I, Yarski MA, Ramchand J, Burrell LM, Smith AI. Angiotensin-converting enzyme 2 catalytic activity in human plasma is masked by an endogenous inhibitor. *Exp Physiol.* 2008;93(5):685-693.
42. Soldo J, Heni M, Königsrainer A, Häring HU, Birkenfeld AL, Peter A. Increased Hepatic ACE2 Expression in NAFL and Diabetes-A Risk for COVID-19 Patients? *Diabetes Care.* 2020;43(10):e134-e136.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e278.
44. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, Li YJ, Xie XJ, Feng C, Liu L. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-777.
45. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1859.
46. Esposito A, Palmisano A, Natale L, Ligabue G, Peretto G, Lovato L, Vignale D, Fiocchi F, Marano R, Russo V. Cardiac Magnetic Resonance Characterization of Myocarditis-Like Acute Cardiac Syndrome in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2462-2465.
47. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
48. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273.
49. Hanneman K, Houbois C, Schoffel A, Gustafson D, Iwanochko RM, Wintersperger BJ, Chan R, Fish JE, Howe KL, Thavendiranathan P. Combined Cardiac Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Assessment of Myocardial Injury in Patients Who Recently Recovered From COVID-19. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):298-308.
50. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-1507.
51. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-1800.
52. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014;114(12):1867-1879.
53. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-1866.
54. de Cortina Camarero C, Gómez Mariscal E, Espejo Bares V, Núñez Garcia A, Muñoz Aguilera R, Botas Rodriguez J. SARS-CoV-2 infection: A predisposing factor for acute coronary syndrome. *Med Clin (Engl Ed).* 2021;157(3):114-117.
55. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-558.
56. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2124-2125.
57. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Agno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH. COVID-19 and Thrombotic or

- Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973.
58. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):309-312.
  59. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746.
  60. Fontelo P, Bastola MM, Zheng Z, Baik SH. A review of thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb J.* 2021;19(1):47.
  61. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *Bmj.* 2022;377:e069590.
  62. da Silveira WC, Ramos LEF, Silva RT, de Paiva BBM, Pereira PD, Schwarzbald AV, Garbini AF, Barreira BSM, de Castro BM, Ramos CM, Gomes CD, Cimini CCR, Pereira EC, Roesch EW, Kroger EMS, Aranha F, Anschau F, Botoni FA, Aranha FG, Crestani GP, Vietta GG, Bastos GAN, Costa J, da Fonseca J, Ruschel KB, de Oliveira LS, Pinheiro LS, Pacheco LS, Segala LB, Couto LSF, Kopittke L, Floriani MA, Silva MM, Carneiro M, Ferreira MAP, Martins MAP, de Faria MNZ, Nogueira MCA, Guimarães Júnior MH, Sampaio N, de Oliveira NR, Pertile NM, Andrade PGS, Assaf PL, Valacio RA, Menezes RM, Francisco SC, Guimarães SMM, Araújo SF, Rezende SM, Pereira SA, Kurtz T, Fereguetti TO, Polanczyk CA, Pires MC, Gonçalves MA, Marcolino MS. Predictors of venous thromboembolism in COVID-19 patients: results of the COVID-19 Brazilian Registry. *Intern Emerg Med.* 2022:1-16.
  63. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2022;17(3):e0263580.
  64. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
  65. 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. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1965-1977.
  66. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, Steeds RP. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Can J Cardiol.* 2020;36(8):1203-1207.
  67. Wang Y, Wang Z, Tse G, Zhang L, Wan EY, Guo Y, Lip GYH, Li G, Lu Z, Liu T. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *J Arrhythm.* 2020;36(5):827-836.
  68. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1025-1031.
  69. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, Kay GN. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1189-1190.
  70. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM, Nieto-Sandoval B, Lucendo AJ. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med.* 2021;10(13).
  71. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, Contreras J, Mitter SS, LaRocca G, Tlachi P, Brunjes D, Glicksberg BS, Levin MA, Nadkarni G, Fayad Z, Fuster V, Mancini D, Lala A. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-2348.
  72. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A, Ting P, Mitter SS, Bagiella E, Mancini D, Lala A. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(17):2260-2262.
  73. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(13).
  74. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-

- Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
75. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418.
76. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, 3rd, Kwon DH, Singh T, Tilton JC, Tsai EJ, Tucker NR, Barnard J, Loscalzo J. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214-1236.
77. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508-509.
78. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, Thibodeau-Jarry N, Sheldon RS. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):357-372.
79. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e67.
80. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4304.
81. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci.* 2021;235:102841.
82. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Oncu C, Cut TG, Lazureanu VE, Oancea C, Parv F, Ciocarlie T, Bende F. Associations between the Severity of the Post-Acute COVID-19 Syndrome and Echocardiographic Abnormalities in Previously Healthy Outpatients Following Infection with SARS-CoV-2. *Biology (Basel).* 2021;10(6).
83. Tudoran C, Tudoran M, Cut TG, Lazureanu VE, Oancea C, Marinescu AR, Pescariu SA, Pop GN, Bende F. Evolution of Echocardiographic Abnormalities Identified in Previously Healthy Individuals Recovering from COVID-19. *J Pers Med.* 2022;12(1).
84. Rossi R, Coppi F, Monopoli DE, Sgura FA, Arrotti S, Boriani G. Pulmonary arterial hypertension and right ventricular systolic dysfunction in COVID-19 survivors. *Cardiol J.* 2022;29(1):163-165.
85. Ghugre NR, Orbach A, Biswas L, Connelly KA, Chan A, Strauss BH, Wright GA, Roifman I. Suspected subclinical myocarditis detected by cardiac magnetic resonance imaging late post COVID-19 recovery. *J Cardiol Cases.* 2021;24(5):203-205.
86. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, Liu W, Zeng H, Tao Q, Xia L. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330-2339.
87. Lee CCE, Ali K, Connell D, Mordi IR, George J, Lang EM, Lang CC. COVID-19-Associated Cardiovascular Complications. *Diseases.* 2021;9(3).
88. Espejo C, Mejia-Renteria H, Travieso A, Gonzalo N, Fernandez S, Capote ML, Vedia O, Wang L, Nunez-Gil I, Grande Ingelmo JM, Fernandez Rozas I, Olmos C, Vivas D, Escaned J. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *European Heart Journal.* 2021;42(Supplement\_1).
89. Hans Chrstian Lederhuber VL. *BASICS Kardiologie.* 2.Edition ed: Elsevier URBAN & FISCHER; 2010. 175 p.
90. Thomas G. Tissue Doppler echocardiography - a case of right tool, wrong use. *Cardiovasc Ultrasound.* 2004;2:12.
91. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):207-214.
92. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

- (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
93. Bonhorst D, Guerreiro S, Fonseca C, Cardim N, Macedo F, Adragão P. Real-life data on heart failure before and after implantation of resynchronization and/or defibrillation devices - the Síncrone study. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(1):33-41.
  94. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. *Left Ventricular Ejection Fraction*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
  95. Rappaport D, Adam D, Lysyansky P, Riesner S. Assessment of myocardial regional strain and strain rate by tissue tracking in B-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(8):1181-1192.
  96. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.
  97. Vendelin M, Bovendeerd PH, Engelbrecht J, Arts T. Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not ATP consumption, leads to high efficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(3):H1072-1081.
  98. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(5):539-551.
  99. Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(1):36-44.
  100. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Martin-Miklović MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2034-2041.
  101. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-1029.
  102. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, Nagueh SF, Zoghbi WA. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):651-659.
  103. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-722.
  104. Reckefuß N, Heuer JF, Butz T. [Speckle Tracking Echocardiography - a New Tool for the Intensive Care Unit?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019;54(5):356-363.
  105. Behar V, Adam D, Lysyansky P, Friedman Z. The combined effect of nonlinear filtration and window size on the accuracy of tissue displacement estimation using detected echo signals. *Ultrasonics*. 2004;41(9):743-753.
  106. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(5):479-491.
  107. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(1):117-123.
  108. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1313-1327.
  109. Kammler DJ. Strain-Analyse mit Speckle-Tracking-Echokardiografie *Universimed Medizin im Fokus 2017* [Available from: <https://www.universimed.com/ch/article/kardiologie-gefaessmedizin/strain-analyse-mit-speckle-tracking-echokardiografie-2114531>].
  110. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(6):630-633.
  111. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhmaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la

- Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):833-840.
112. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-84.
113. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, Meyer TE, Tighe DA. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24(7):723-731.
114. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401.
115. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-2452.
116. Citro R, Okura H, Ghadri JR, Izumi C, Meimoun P, Izumo M, Dawson D, Kaji S, Eitel I, Kagiya N, Kobayashi Y, Templin C, Delgado V, Nakatani S, Popescu BA. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(11):1184-1207.
117. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, Cejka V, Eichner FA, Gelbrich G, Heuschmann PU, Störk S. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS one*. 2020;15(10):e0239684.
118. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, Cimino S, Go YY, Bernard A, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, López-Fernández T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Rosca M, Calin A, Moonen M, Magne J, Cosyns B, Galli E, Donal E, Carerj S, Zito C, Santoro C, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Oury C, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-590.
119. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):18-20.
120. Sengupta S, Jain R, Burkule N, Olet S, Khandheria BK. Myocardial Work Index: A Novel Method for Assessment of Myocardial Function in South Asian Recreational Athletes. *J Patient Cent Res Rev*. 2020;7(2):147-156.
121. Edel K, Kurscheid C, Degenhardt R. Fragebogen zur frühen Detektion von Herzinsuffizienz DeHiT (Deutscher Herzinsuffizienz-Test)2019.
122. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, Broberg CS, Salukhe TV, Babu-Narayan SV, Li W, Uebing A, Bayne S, Wensel R, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation*. 2006;113(24):2796-2802.
123. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
124. Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, Holzner B, Johnson CD, Kemmler G, Tomaszewski KA, Waldmann A, Young TE, Rose M, Nolte S. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core. *Eur J Cancer*. 2019;107:133-141.
125. EORTC-QLQ C30 Heartbeat [Available from: <https://heartbeat-med.com/de/wiki/eortc-qlq-c30-fragebogen/#>].
126. Fayers PM AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.

127. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom.* 2015;84(3):167-176.
128. Löllgen H. [Importance and evidence of regular physical activity for prevention and treatment of diseases]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(44):2253-2259.
129. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Ewert R, Friedmann-Bette B, Ochmann U, Petermann W, Preisser AM, Rohde D, Rühle KH, Sorichter S, Stähler G, Westhoff M, Worth H. [Exercise testing in respiratory medicine]. *Pneumologie.* 2013;67(1):16-34.
130. Leyk D BK, Wamser P, Selle K, Hoffman U, Essfeld D. Sport und Buch Strauss. Köln: 1998. Grenzen der Standard-Ausdauerverfahren in den Sportspielen In: Jeschke D, Lorenz R (eds.): Sportartspezifische Leistungsdiagnostik. Energetische Aspekte, pp. 243–250.
131. Wackerhage H LDSuBSKMEuS.
132. Wonisch M BR, Klicpera M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. *Austr J Cardiol.* 2008;15:3–17.
133. Rost RuWH. Belastungsuntersuchungen in der Praxis - Grundlagen, Technik und Interpretation ergometrischer Untersuchungsverfahren -: Georg Thieme Vlg.; 1982.
134. Blessberger H HM. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology.* 2018;25 (11-12), 343-348.
135. Olsen FJ, Skaarup KG, Lassen MCH, Johansen ND, Sengeløv M, Jensen GB, Schnohr P, Marott JL, Søgaard P, Gislason G, Svendsen JH, Møgelvang R, Aalen JM, Remme EW, Smiseth OA, Biering-Sørensen T. Normal Values for Myocardial Work Indices Derived From Pressure-Strain Loop Analyses: From the CCHS. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(5):e013712.
136. Chan AT, Drew DA, Nguyen LH, Joshi AD, Ma W, Guo CG, Lo CH, Mehta RS, Kwon S, Sikavi DR, Magicheva-Gupta MV, Fatehi ZS, Flynn JJ, Leonardo BM, Albert CM, Andreotti G, Beane-Freeman LE, Balasubramanian BA, Brownstein JS, Bruinsma F, Cowan AN, Deka A, Ernst ME, Figueiredo JC, Franks PW, Gardner CD, Ghobrial IM, Haiman CA, Hall JE, Deming-Halverson SL, Kirpach B, Lacey JV, Jr., Marchand LL, Marinac CR, Martinez ME, Milne RL, Murray AM, Nash D, Palmer JR, Patel AV, Rosenberg L, Sandler DP, Sharma SV, Schurman SH, Wilkens LR, Chavarro JE, Eliassen AH, Hart JE, Kang JH, Koenen KC, Kubzansky LD, Mucci LA, Ourselin S, Rich-Edwards JW, Song M, Stampfer MJ, Steves CJ, Willett WC, Wolf J, Spector T. The COronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(7):1283-1289.
137. Hagedorff 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. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe.* 2020;14(5):396-431.
138. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105(2):441-455.
139. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
140. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129.
141. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med (Lausanne).* 2020;7:606824.
142. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, Gilis-Malinowska N, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J.* 2021;28(2):353-354.
143. Lorente-Ros A, Monteagudo Ruiz JM, Rincón LM, Ortega Pérez R, Rivas S, Martínez-Moya R, Sanromán MA, Manzano L, Alonso GL, Ibáñez B, Zamorano JL. Myocardial injury determination improves risk stratification and predicts mortality in COVID-19 patients. *Cardiol J.* 2020;27(5):489-496.
144. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29.
145. Shephard C. CA. ME/CFS/PVFS an Exploration of the Key Clinical Issues. 9th ed Key Cross Media. 2017:26.

146. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, Augello M, Mondatore D, Allegrini M, Cona A, Tesoro D, Tagliaferri G, Viganò O, Suardi E, Tincati C, Beringheli T, Varisco B, Battistini CL, Piscopo K, Vegni E, Tavelli A, Terzoni S, Marchetti G, Monforte AD. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):611.e619-611.e616.
147. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, AlSwaidan N, AlAnazi A, Alhazmi D, Aloufi A, AlSumait F, Berbari EF, Halwani R. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *J Infect Public Health.* 2022;15(1):21-28.
148. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021;41(1):50-55.
149. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, Houben-Wilke S, Burtin C, Posthuma R, Franssen FME, van Loon N, Hajian B, Spies Y, Vijlbrief H, van 't Hul AJ, Janssen DJA, Spruit MA. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4).
150. Fliotsos M, Zhao D, Rao VN, Ndumele CE, Guallar E, Burke GL, Vaidya D, Delaney JCA, Michos ED. Body Mass Index From Early-, Mid-, and Older-Adulthood and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: MESA. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e009599.
151. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
152. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, Horn C, Vanshylla K, Cristanziano VD, Osebold L, Roventa M, Riaz T, Tschernoster N, Altmueller J, Rose L, Salomon S, Priesner V, Luers JC, Albus C, Rosenkranz S, Gathof B, Fätkenheuer G, Hallek M, Klein F, Suárez I, Lehmann C. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122.
153. Wermelt JA, Schunkert H. [Management of arterial hypertension]. *Herz.* 2017;42(5):515-526.
154. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, Yarnell J, Haas B, Montaye M, Ruidavets JB, Ducimetière P. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens.* 2010;24(1):19-26.
155. Sarıçam E, Dursun AD, Türkmen Sarıyıldız G, Can N, Bozkurt E, Gönüllü U, Basay N, Türkmen M, Denli A, Ünlü M. Laboratory and Imaging Evaluation of Cardiac Involvement in Patients with Post-Acute COVID-19. *Int J Gen Med.* 2021;14:4977-4985.
156. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378-383.
157. WHO Headquarters (HQ) WW. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak 2020 [6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1>.
158. Kumar A, Nayar KR. COVID 19 and its mental health consequences. *Journal of Mental Health.* 2021;30(1):1-2.
159. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, Xiang YT. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1732-1738.
160. Lichtenthal WG, Roberts KE, Pessin H, Applebaum A, Breitbart W. Meaning-Centered Psychotherapy and Cancer: Finding Meaning in the Face of Suffering. *Psychiatr Times.* 2020;37(8):23-25.
161. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, Groenvold M, Holzner B, Johnson CD, Kemmler G, Tomaszewski KA, Waldmann A, Young TE, Rose M. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer.* 2019;107:153-163.
162. Finck C, Barradas S, Singer S, Zenger M, Hinz A. Health-related quality of life in Colombia: reference values of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(6):829-836.

163. Lehmann J, Holzner B, Giesinger JM, Bottomley A, Ansari S, von Butler L, Kemmler G. Functional health and symptoms in Spain before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2021;21(1):837.
164. Giurgi-Onocu C, Tudoran C, Pop GN, Bredecean C, Pescariu SA, Giurgiuca A, Tudoran M. Cardiovascular Abnormalities and Mental Health Difficulties Result in a Reduced Quality of Life in the Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Brain Sci*. 2021;11(11).
165. Brittain E, Muirhead N, Finlay AY, Vyas J. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Major Impact on Lives of Both Patients and Family Members. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1).
166. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(2):185-191.
167. Hall T, Krahn GL, Horner-Johnson W, Lamb G. Examining functional content in widely used Health-Related Quality of Life scales. *Rehabil Psychol*. 2011;56(2):94-99.
168. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):738-744.
169. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357-2363.
170. Kersten J, Baumhardt M, Hartveg P, Hoyo L, Hüll E, Imhof A, Kropf-Sanchen C, Nita N, Mörike J, Rattka M, Andreß S, Scharnbeck D, Schmidtke-Schrezenmeier G, Tadic M, Wolf A, Rottbauer W, Buckert D. Long COVID: Distinction between Organ Damage and Deconditioning. *J Clin Med*. 2021;10(17).
171. Pelà G, Goldoni M, Cavalli C, Perrino F, Tagliaferri S, Frizzelli A, Mori PA, Majori M, Aiello M, Sverzellati N, Corradi M, Chetta A. Long-Term Cardiac Sequelae in Patients Referred into a Diagnostic Post-COVID-19 Pathway: The Different Impacts on the Right and Left Ventricles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).
172. Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, Sapir O, Granot Y, Hochstadt A, Friedman S, Laufer-Perl M, Banai S, Topilsky Y. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(12):1273-1284.e1279.
173. Tudoran C, Tudoran M, Cut TG, Lazureanu VE, Bende F, Fofiu R, Enache A, Pescariu SA, Novacescu D. The Impact of Metabolic Syndrome and Obesity on the Evolution of Diastolic Dysfunction in Apparently Healthy Patients Suffering from Post-COVID-19 Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(7).
174. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. [2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol*. 2015;73(12):1127-1206.
175. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Cut TG, Oancea C, Pescariu SA, Pop GN. Factors Influencing the Evolution of Pulmonary Hypertension in Previously Healthy Subjects Recovering from a SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2021;10(22).
176. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int J Cardiol*. 2016;225:177-183.
177. Erdem K, Duman A. Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of post-COVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology. *Heart Lung*. 2022;57:75-79.
178. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(9):1250-1261.
179. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;19(2):71-79.
180. Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, Kalogeris K, Pantelidis P, Papaioannou TG, Tsatsaragkou A, Marinos G, Siasos G, Tousoulis D,

- Vavuranakis M. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels*. 2022;1-13.
181. Luchian ML, Motoc A, Lochy S, Magne J, Belsack D, De Mey J, Roosens B, Van den Bussche K, Boeckstaens S, Chameleva H, Geers J, Houard L, De Potter T, Allard S, Weytjens C, Droogmans S, Cosyns B. Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Persistent Dyspnea One Year after COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12(1).
182. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-733.
183. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, Scalia GM. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):31-39.

## 8.2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Barbara Haas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiale Dysfunktion bei Patient\*innen mit Fatigue-Syndrom nach COVID-19 Infektion“ („Cardiac dysfunction in patients with fatigue syndrome after COVID-19 infection“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Berlin, den 13.09.23

### **8.3. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



#### **8.4. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere gebührt mein Dank Herrn PD DDr. Mario Kasner PHD, der meine Promotionsarbeit betreut und begutachtet hat. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Maria Hajduczenia für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen Dank an Mama und Papa, die mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich jetzt bin. Darüber hinaus bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen fünf Schwestern, Hanni, Martina, Kathrin, Christina und Julia, für die immerwährende Liebe und Unterstützung.

## 8.5. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname:** Haas, Barbara  
**Emailadresse:** barbara.haas@charite.de  
**Matrikelnummer:** 222579  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. Mario Kasner  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Medizinische Klinik für Kardiologie, CBF

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Barbara Haas* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 09.06.2021
- Termin 2: 11.10.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Auswertung der Daten
- t-Test für Vergleich von Treatment- und Kontrollgruppe bei metrischem Outcome

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 07.02.22

Name des Beraters/der Beraterin: Anna Pöhlmann

**Anna  
Poehlmann**

Digital unterschrieben von  
Anna Poehlmann  
Datum: 2022.02.07 08:45:11  
+01'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

