

Der Einfluss einer SARS-COV-2-Infektion auf die Sauerstoffsättigung und respiratorische Probleme bei Kindern und Jugendlichen mit Prader-Willi-Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sina Marie Ursula Braun

aus Köln

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Bettina Christine Gohlke
2. Gutachterin: PD Dr. Nicole Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Pädiatrie

Für meine Großeltern.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	14
1.4	Diskussion	22
1.5	Zusammenfassung	27
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
2.	Veröffentlichung	33
3.	Erklärung zum Eigenanteil	34
4.	Danksagung	35
5.	Publikation (PDF-Version)	36

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Maß Index
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP	Therapie mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure)
HF	Herzfrequenz
ID	Imprinting Defekt
n	Anzahl an
OA	Obstruktive Schlafapnoen (OA)
ODI	Entsättigungsindex
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
post Untersuchung	Untersuchung nach einer COVID-19 Infektion in der COVID-19 Gruppe / letztes gültiges Schlaflabor in der Kontrollgruppe
prä Untersuchung	Untersuchung vor einer Infektion in der COVID-19 Gruppe / vorletztes gültiges Schlaflabor in der Kontrollgruppe
PSG	Schlafpolysomnographische Untersuchung
PWS	Prader-Willi-Syndrom
SDS	Standard deviation score – altersbezogene Standardabweichung
SDS _{PWS}	PWS spezifische altersbezogene Standardabweichungswerte
SpO2	periphere Sauerstoffsättigung gemessen durch Pulsoxymetrie
UDP	uniparentale Disomie
Δ	Delta-Wert

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Infolge der raschen globalen Ausbreitung des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2, welches die Erkrankung Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) auslöst, stufte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch am 11. März 2020 offiziell als Pandemie ein (Cucinotta und Vanelli 2020). Der Verlauf von COVID-19 ist individuell unterschiedlich und reicht von einer asymptomatischen Infektion bis hin zur Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung zum Beispiel auf Grund einer Verschlechterung der Atemfunktion oder Entwicklung einer Atemfunktionsstörungen (Hu et al. 2021). In der Literatur werden neben Patient*innen mit chronischen Lungenkrankheiten, Adipositas, Diabetes mellitus und chronischen Nierenerkrankungen auch Patient*innen mit genetischen Syndromen zu den potentiell mit einem schweren Infektionsverlauf einhergehenden Risikogruppen gezählt (Choi et al. 2022; Antoon et al. 2021). Dies ist besonders der Fall, wenn genetische Syndrome mit Komorbiditäten assoziiert sind, die das Immunsystem oder die Atemfunktion beeinflussen und selbst Risikofaktoren für einen schweren Verlauf darstellen (Choi et al. 2022).

Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass auch Patient*innen mit Prader-Willi-Syndrom (PWS) - einer seltenen genetischen Erkrankung, die mit einer Prävalenz von ca. 1:10.000 bis 1:20.000 Lebendgeburten auftritt und bei welcher eine genetische Veränderung im Bereich 15q11-q13 ursächlich ist - ein erhöhtes Risiko für einen schweren Infektionsverlauf haben (Butler et al. 2019; Butler et al. 2006). Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PWS zählen Adipositas, Hyperphagie sowie schlafbezogene Atemstörungen wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) oder zentrale Hypoventilation zu den mit PWS assoziierten Begleitfaktoren, wobei Adipositas und deren Komplikationen in der Literatur häufig als Hauptursache von Morbidität und Mortalität angesehen werden (Butler et al. 2019; Crinò et al. 2018; Itani et al. 2023; Alves und Franco 2020). Es bestehen zudem multiple endokrine Dysfunktionen der Hypothalamus-Hypophysen Achse mit einem Mangel an Wachstumshormon (GH), Hypogonadismus, und einer hypothalamische Dysfunktion, die sich in einer gestörten Thermoregulation zeigt, wodurch Schmerz und Temperaturempfinden reduziert sein können (Emerick und Vogt 2013; Deal et al. 2013; Butler et al. 2019; Butler et al. 2006).

Während der Geburt sowie in der Neugeborenen Periode werden PWS Patient*innen häufig durch ein initial niedriges Geburtsgewicht mit dann postnatal festzustellender Hypotonie und Trinkschwäche auffällig (Alves und Franco 2020; Butler et al. 2006).

Auch schlafbezogene Atemstörungen können schon früh bei Patient*innen mit PWS auftreten, so dass bereits ab dem Kindesalter jährliche Schlafpolysomnographische Untersuchungen (PSG) und regelmäßige Messungen der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie (SpO₂) empfohlen sind, um potentielle respiratorische Defizite frühzeitig zu bemerken (Butler et al. 2019; Ingram et al. 2022; Itani et al. 2023). Dies bildet eine gute Datengrundlage um die respiratorische Situation vor einer COVID-19 Infektion im Vergleich zu Daten nach einer Infektion zu untersuchen. Soweit uns bekannt, umfasst die Datenlage aktuell keine Studien, bei denen respiratorische Parameter vor und nach einer COVID-19 Infektion oder Langzeitfolgen bei PWS-Patient*innen erfasst wurden. Zwei zu dieser Thematik veröffentlichte Studien von Coupaye et al. (2021) und Whittington et al. (2021) haben als Datengrundlage Fragebögen ausgewertet, ohne dass Messparameter bestimmt wurden. Beide Studien berichten - trotz den schon genannten Risikofaktoren – von überwiegend milden Verläufen einer akuten COVID-19 Infektion bei betroffenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PWS.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Polysomnographie (PSG)-Daten bei Kinder und Jugendlichen mit PWS vor und nach einer COVID-19 Infektion ausgewertet, da Langzeitstudien nach einer Infektion bei PWS-Patient*innen bislang fehlen, und Menschen mit PWS oft mehrere mit schwereren COVID-19 Verläufen assoziierte Risikofaktoren aufweisen.

Ziel der Studie, welche unter dem Titel „Retrospective longitudinal study on the long-term impact of COVID-19 infection on polysomnographic evaluation in patients with Prader-Willi syndrome“ (Braun et al. 2024) publiziert wurde, ist es, Langzeitfolgen auf die Atemfunktion von PWS-Patient*innen mit im Schlaflabor gemessener Parameter zu analysieren. Ergänzend haben wir anhand eines Fragebogens die Symptomatik eines akuten Infektionsverlaufs retrospektiv erfasst.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign

Das Studiendesign ist retrospektiv und longitudinal. Grundvoraussetzungen für Einschluss in die Studienkohorte war die vorherige Teilnahme an der Studie von Mohr et al. (2021) unter der Leitung von Frau Professorin B. Gohlke, welche eine Anzahl (n) von 180 PWS-Patient*innen umfasst. Zudem war die Wiedervorstellung zur Nachuntersuchung im St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim im Zeitraum April 2022 bis November 2022 bei bekanntem SARS-COV-2 Infektionsstatus (n= 141) Bedingung. Alle COVID-19 Infektionen ereigneten sich im Zeitraum Januar 2020 bis November 2022. Nach Ausschluss von Patient*innen mit unvollständiger bzw. fehlender Schlaflaboruntersuchungen (n=38), einer anderweitigen nicht COVID-19 bedingten respiratorischen Infektion mit potenziellem Einfluss auf die PSG (n=1), sowie aufgrund eines Gerätedefekts bei der Nachuntersuchung (n=10) umfasst die finale Kohorte zur Analyse der PSG 92 Teilnehmende. Eine detaillierte Übersicht zeigt Abb.1. Genehmigt wurde die Durchführung der Studie von der Ethikkommission der Universität Bonn (siehe Ethikvotum Nr. 31/15). Von allen Teilnehmenden wurde vor Studieneinschluss eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern oder der zuständigen Betreuungspersonen eingeholt. Alle in dieser Studie am Menschen durchgeführte Untersuchungen entsprechen der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und wurden unter den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

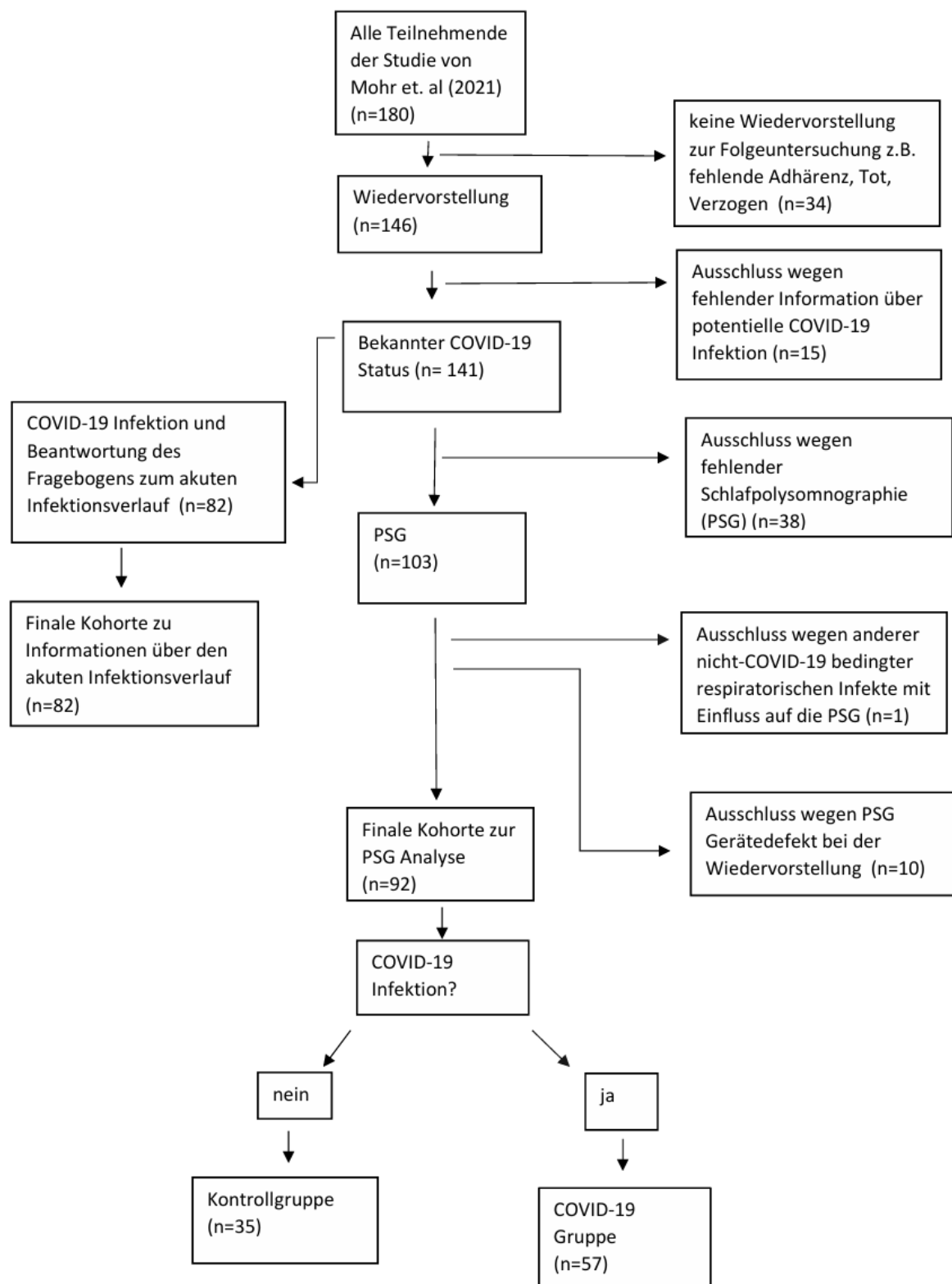


Abb. 1: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Studienkohorte (aus dem Englischen von Braun et al. (2024))

1.2.2 Studienkohorte und Kohorten Zusammensetzung der PSG-Analyse

In der finalen Studienkohorte mit zwei gültigen aufeinanderfolgenden Schlaflaboruntersuchungen (n= 92) haben 57 Patient*innen eine COVID-19 Infektion erlebt und sind damit der COVID-19 Gruppe zugeordnet worden. 35 Patient*innen hatten keine Infektion und sind damit der Kontrollgruppe zugeordnet worden. In der COVID-19 Gruppe haben wir die PSG vor und nach einer COVID-19 Infektion und in der Kontrollgruppe die letzten zwei gültigen aufeinanderfolgenden Schlaflabore miteinander verglichen (post Untersuchung). Im Folgenden werden die erste Untersuchung als prä Untersuchung und die zweite Untersuchung als post Untersuchung bezeichnet. Für Informationen über Verteilung von Alter, Geschlecht und Genetik der Studienkohorte siehe Tabelle 1. Bei unklarem genetischen Subtyp (n= 20) wurde die Diagnose anhand einer Analyse des Methylierungspattern von Chromosom 15q11-13 gestellt (Braun et al. 2024).

Tab. 1: Übersicht über die Zusammensetzung der Studienkohorte unterteilt in alle Teilnehmenden, COVID-19 Gruppe und Kontrollgruppe

	Alle Teilnehmende (n=92)	COVID-19 Gruppe (n= 57)	Kontrollgruppe (n=35)
weiblich (n)	56 (60,9 %)	35 (64,4 %)	21 (60,0 %)
männlich (n)	36 (39,1 %)	22 (35,6 %)	14 (40,0 %)
medianes Alter (Jahre)	9,1	9,5	8,3
Altersspanne (Jahre)	3,1 - 22	3,2 - 20,9	3,1-22
Mittlere Zeitspanne zwischen prä- und post-Untersuchung (Monate)	6,93	6,85	7,05
Information über den COVID-19 Impfstatus, davon n Impfungen:	89/92 (96,74%)	54/57 (94,74%)	35/35 (100%)
keine	32/89 (36,0 %)	32/54 (59,3 %)	0/35 (0,0 %)
eine	24/89 (27,0 %)	5/54 (9,3 %)	19/35 (54,3 %)
zwei	21/89 (23,6 %)	12/54 (22,2 %)	9/35 (25,7 %)
drei	11/89 (12,4 %)	5/54 (9,3 %)	6/35 (17,1 %)
vier	1/ 89 (1,1 %)	0/54 (0,0 %)	1/35 (2,9 %)
Information über genetische Analyse (n) davon:	72/92 (78,3 %)	37/57 (64,9%)	35/35 (100%)
Deletion	33/72 (45,8 %)	13/37 (35,1 %)	20/35 (57,1 %)
UDP	28/72 (38,9 %)	19/37 (51,4 %)	9/35 (25,7 %)
ID	6/72 (8,3 %)	2/37 (5,4 %)	4/35 (11,4 %)
Non-deletion (nicht differenziert in UDP oder ID)	5/72 (6,9 %)	3/37 (8,1 %)	2/35 (5,7 %)

Abkürzungen: ID= Imprinting Defekt; n= Anzahl an; UDP= uniparentale Disomie

1.2.3 Messwerte: Anthropometrische Parameter, Körperzusammensetzung, Laborwerte und Respiratorische Analyse im Schlaflabor

Erfasst wurden die Körperhöhe durch ein starres Stadiometer, sowie das Körpergewicht mittels einer standardisierten geeichten mechanischen Präzisionswaage mit Messung auf 0,1 kg Körpergewicht genau. Aus Körperhöhe und Körpergewicht wurde der Body Maß Index (BMI) mittels der Formel $BMI = \text{Gewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$ errechnet. Für BMI, Körperhöhe, und Körpergewicht wurden alters- und geschlechtsspezifisch die

Standardabweichungswerte für gesunde deutsche Kinder und Jugendliche anhand der Referenzdaten nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) (SDS), sowie PWS spezifische SDS Werte (SDS_{PWS}) anhand der Referenzdaten von Sharma A und Metzger (2022) ermittelt. Für Teilnehmende, die zum Untersuchungszeitpunkt älter als 18 Jahre waren, wurde ein SDS-Wert entsprechend dem 18. Lebensjahr zugrunde gelegt. Eine aktuelle Laboruntersuchung wurde bei Wiedervorstellung zur post Untersuchung erfasst.

Die Schlaflaboranalyse umfasst die Werte basale SpO_2 , niedrigstes SpO_2 , Anzahl Entsättigungen, Entsättigungsindex (ODI), sowie die prozentuale Verteilung der Schlafzeit in vordefinierten Sättigungsbereichen (95–100 % = optimal, 90–95 % = suboptimal, 85–90 % = eingeschränkt). Hierfür wurde das Gerät SOMNOtouch™ von Somnomedics Deutschland mit pädiatrischen Sensoren verwendet. Ein Einkanal Elektrokardiogramm hat die nächtliche Herzfrequenz (HF) abgeleitet. Eine Differenzierung zwischen hypopnoischen, obstruktiven (OA), gemischten und zentralen Apnoeereignissen konnte erfolgen, wenn die Patient*innen die Messung durch eine nasal-orale Drucksonde (Einwegkanüle) tolerierten (Braun et al. 2024).

1.2.4 Fragebogen und Angaben zur Lebensqualität

Die Erhebung der Daten des Fragebogens erfolgte telefonisch oder über E-Mail. 82 Teilnehmende machten Angaben über Symptome, wobei in diese Analyse auch Patient*innen eingeschlossen wurden, von denen nicht zwei valide PSG vorlagen. Zudem haben wir anamnestisch Informationen über die fortbestehenden Einschränkungen, sowie die Belastbarkeit nach der Infektion erhoben. Jeder Teilnehmende wurde abhängig von Symptomen der akuten Infektion, sowie des anamnestischen Verlaufs in eine der Gruppen milder, moderater oder schwerer COVID-19 Verlauf eingestuft (Braun et al. 2024).

1.2.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde IBM SPSS Statistics, Version 27 als Software verwendet. Zur Berechnung von Veränderungen zwischen prä und post Untersuchungen wurden die Messwerte der post Untersuchung von denen der prä Untersuchung für jeden Teilnehmenden einzeln voneinander subtrahiert und als Differenzwerte (Δ) dargestellt (Δ = post Untersuchung – prä Untersuchung). Auf eine

separate Analyse mit der Unterteilung weiblich und männliche Studienteilnehmer wurde verzichtet, da sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied festzustellen war. Nicht-parametrische Tests wurden bei Gruppengröße $n < 10$ verwendet oder wenn nicht von Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Bei verhältnisskalierten Daten wurden folgende Verfahren abhängig von der Verteilung verwendet: gepaarte t-Test / Wilcoxon-signed rank Test bei intragruppaler Veränderung, t-Test für unabhängige Stichproben/Mann-Whitney-U-Test für intergruppale Veränderungen zwischen COVID-19 und Kontrollgruppe. Um Einflussfaktoren der Veränderungen in der COVID-Gruppe zwischen post und prä zu analysieren, wurden zwei schrittweise multiple Regressionsanalysen des Δ zwischen der post und prä Untersuchung in der COVID-19 Gruppe durchgeführt. Die Δ Werte sind die abhängigen Variablen. Wie in der Fachliteratur von Babyak und Rothman (2004) empfohlen, wurden, um eine potenzielle Überanpassung zu vermeiden, zwei verschiedene Modelle gerechnet. In einem dritten Modell wurde der Einfluss des genetischen Subtyps auf die Veränderungen im Schlaflabor nach COVID-19 Infektion ergänzend auf Wunsch des Reviewers im Peer-Review-Verfahren untersucht. In allen Auswertungen ist ein Trend als $p = > 0,05 < 0,1$ und statistische Signifikanz als $< 0,05$ definiert (Braun et al. 2024).

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Verlauf der akuten SARS-COV-2 Infektion

Zum Großteil hatten Patient*innen mit PWS mit 63/82 (76,8 %) einen milden akuten COVID-19 Infektionsverlauf und eine komplette Rückbildung der Symptome ohne anhaltende Beeinträchtigungen (95,1%). Keine Symptome zeigten 8/82 (9,8 %) und 11/82 (13,4 %) hatten einen mittelschweren akuten Infektionsverlauf (Abb.3). Als anhaltende Beeinträchtigung nannten drei Betreuungspersonen eine reduzierte Belastbarkeit im Vergleich zu vor der Infektion. Bei einem Teilnehmenden wurde eine kürzlich diagnostizierte rheumatische Erkrankung von der Betreuungsperson in Zusammenhang mit der zurückliegenden COVID-19 Infektion gebracht. Keiner unserer Teilnehmenden hatte einen schweren Infektionsverlauf, musste stationär aufgenommen werden, oder wurde beatmet. Die Verteilung der Häufigkeiten einzelner Symptome zeigt Abbildung 2.

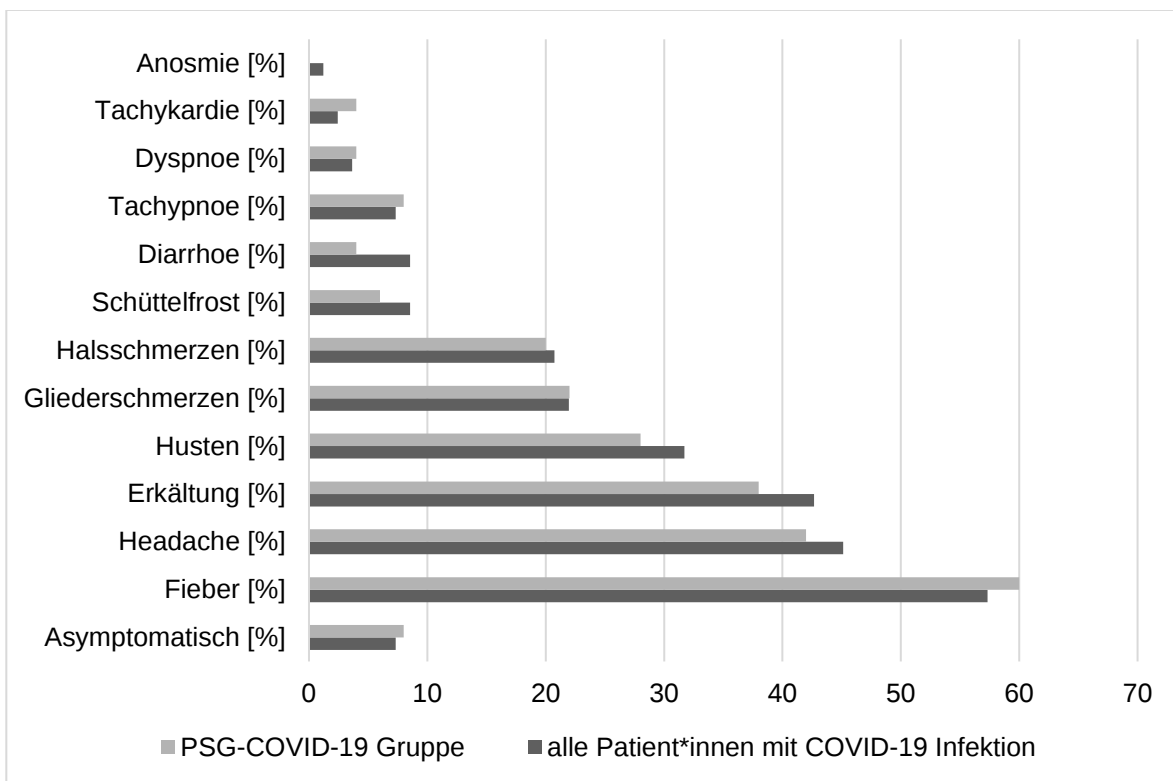


Abb. 2: Darstellung der von den Betreuungspersonen genannten Symptomen der akuten COVID-19 Infektion (aus dem Englischen nach Braun et al. 2024)

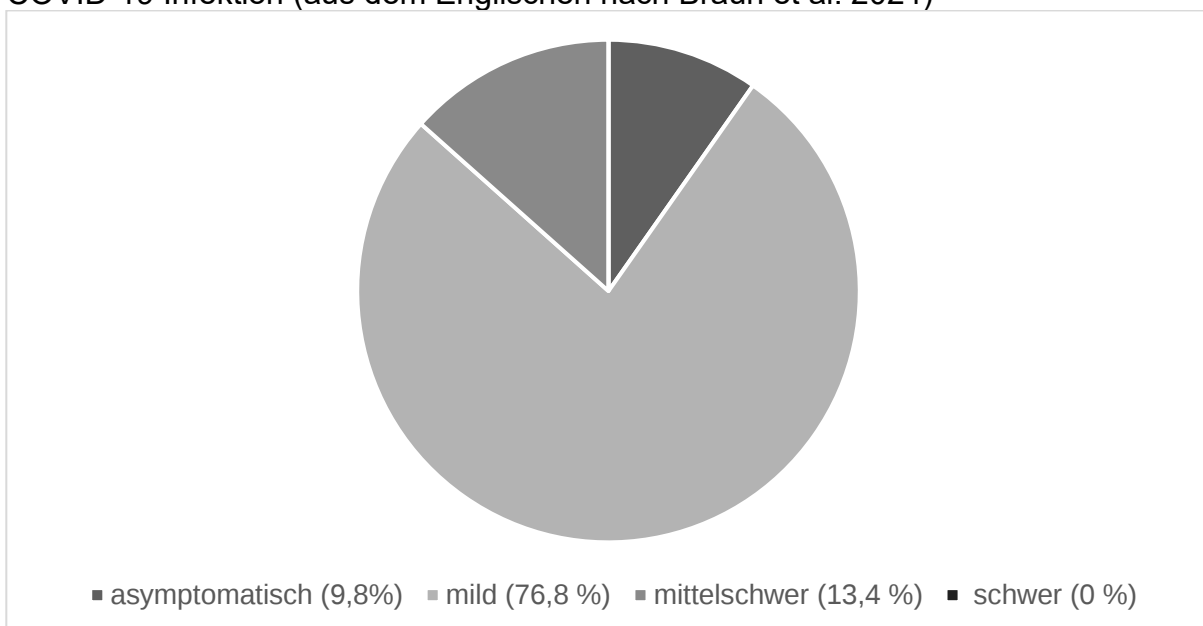


Abb. 3: Einteilung der COVID-19 Infektion von 82 PWS Patient* innen anhand berichteter Langzeitfolgen und Symptome des akuten COVID-19 Verlaufs in: asymptomatisch, milder (Fieber, Kopfschmerzen, Erkältungssymptome, Husten, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Schüttelfrost, Diarrhoe, Anosmie), mittelschwerer (kein vollständiger Rückgang aller Symptome nach der Infektion, Folgeerkrankungen, Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie) und schwerer (Beatmungspflichtig, Behandlung auf einer Intensivstation, Tot) Infektionsverlauf

1.3.2 Anthropometrische Parameter, Laborwerte, SDQ

Der BMI hat in beiden Gruppen von prä zur post Untersuchung zugenommen (COVID-19 Gruppe: post 19,34 vs. prä 18,78; $p=0,003$ und Kontrollgruppe: post 17,37 vs. prä 17,01; $p=0,006$). In der COVID-19 Gruppe sieht man bei Verwendung der SDS-Werte nach Kromeyer-Hausschild et al. (2001) für gesunde deutsche Kinder eine Zunahme des BMI-SDS (0,56 post vs. 0,4 prä; $p=0,014$). In beiden Gruppen haben sich die SDS_{PWS} zwischen prä und post Untersuchung jedoch nicht signifikant unterschieden (siehe Tabelle 2) Der SDQ und Laborwerte wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

1.3.3 Ergebnisse der PSG: Vergleich zwischen den Gruppen bei der Eingangsuntersuchung (prä Untersuchung)

Bei der prä Untersuchung traten in der COVID-19 Gruppe signifikant mehr gemischte Apnoen auf (COVID-19 Gruppe 2,56 vs. Kontrollgruppe 1,00; $p=0,042$). Ansonsten waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Intragruppaler Vergleich innerhalb der COVID-19 und der Kontrollgruppe zwischen Untersuchung und Folgeuntersuchung; Vergleich zwischen den Gruppen

	8,3 Jahre; 3,1–22,0					9,5 Jahre; 3,2–20,9					
	Intragruppal prä vs. post Untersuchung Kontrollgruppe n = 35					Intragruppal prä vs. post COVID-19 (COVID-19 Gruppe) n = 57					Intergruppal Kontrolle vs. COVID-19 Gruppe (n = 92)
	n	Ergebnis Kontrolle	SD	p	Ränge - ; + ; =	n	Ergebnis COVID-19 Gruppe	SD	p	Ränge - ; + ; =	p
HF post [bpm]	35	88,20	18,61	0,028	22; 12; 1	57	85,44	13,55	ns	29; 25; 3	ns
HF prä [bpm]	35	92,14	18,42			57	86,72	16,18			ns
BMI post [kg/m²]	35	17,37	3,32	0,006	10; 25; 0	57	19,34	5,42	0,003	16; 37; 3	0,086
BMI prä[kg/m2]	35	17,01	3,20			57	18,78	5,02			ns
BMI SDS post	35	0,15	1,03	ns	12; 23; 0	57	0,56	1,23	0,014	24; 32; 1	ns
BMI SDS prä	35	0,03	1,04			57	0,40	1,25			ns
BMI SDS _{PWS} post	35	-1,41	0,50	ns	19; 15; 1	57	-1,29	0,73	ns	29; 28; 0	ns
BMI SDS _{PWS} prä	35	-1,40	0,65			57	-1,29	0,77			ns
mittler SpO2 post [%]	35	95,31	1,68	0,083	20; 11; 4	57	94,82	1,54	0,001	30; 10; 17	ns

mittlere SpO2 prä [%]	35	95,86	1,56			57	95,65	1,40			ns
niedrigste SpO2 post [%]	35	87,89	3,72	ns	17; 9; 9	56	87,21	5,16	0,003	30; 12; 14	ns
niedrigste SpO2 prä [%]	35	88,83	2,94			56	87,29	10,79			ns
Entsättigungen [n]	35	21,94	13,46	ns	18; 16; 1	54	26,65	20,37	ns	20; 31; 3	ns
Entsättigungen prä [n]	35	24,83	22,75			54	2,78	34,42			ns
ODI post	33	2,86	1,80	ns	17; 14; 2	52	3,44	2,45	ns	23; 26; 3	ns
ODI prä	33	3,31	3,09			52	3,83	4,02			ns
OA post [n]	26	12,23	9,62	ns	12; 13; 1	38	17,5	13,25	ns	15; 22; 1	0,095
OA prä [n]	26	14,62	17,35			38	16,53	13,87			ns
Hypopnoen post [n]	22	9,55	6,97	ns	10; 12; 0	35	13,91	13,38	0.035	11; 22; 2	ns
Hypopnoen prä [n]	22	7,68	6,12			35	10,66	9,56			ns
CA post [n]	10	5,40	3,10	ns	2; 8; 0		6,06	4,35	ns	10; 6; 1	ns
CA prä [n]	10	4,30	3,68			17	6,29	5,27			ns
MA post [n]	4	2,00	0,82	ns	0; 3; 1	9	2,00	1,32	ns	3; 2; 4	ns
MA prä [n]	4	1,00	0,00			9	2,56	1,88			0,042
Zeit 95–100 SpO2 post [%]	35	68,97	34,76	ns	21; 13; 1	55	54,29	36,85	0,001	39; 13; 3	0,074
Zeit 95–100 SpO2 prä [%]	35	78,29	29,30			55	73,79	28,49			ns
Zeit 90–95% SpO2 post [%]	35	29,53	34,99	ns	14; 20; 1	55	45,49	36,78	0,001	13; 39; 3	0,042
Zeit 90–95% SpO2 prä [%]	35	20,87	28,88			55	25,81	28,23			ns
Zeit < 90% SpO2 post [%]	35	0,27	0,71	ns	6; 7; 22	55	0,70	2,66	0,030	4; 16; 35	
Zeit < 90% SpO2 prä [%]	35	0,18	0,59			55	0,22	0,80			ns

Abkürzungen: SDS=Standardabweichungswerte für gesunde deutsche Kinder nach Kromeyer-Hauschild; SDS_{PWS}= Standardabweichung für Kinder mit Prader-Willi-Syndrom; Ränge: - steht für post < prä, + steht für post > prä, = steht für post = prä; HF = Herzfrequenz; BMI = Body Mass Index, SpO2 = peripher bei Pulsoxymetrie gemessene Sauerstoffsättigung; n= Anzahl an, ODI = Entsättigungsindex, OA = Obstruktive Schlafapnoen, CA = zentrale Schlafapnoen; MA = gemischte Schlafapnoen; Zeit 95–100%= Zeit im Bereich der optimalen Sauerstoffsättigung von 95-100 %; Zeit 90–95 % = Zeit im Bereich der suboptimalen Sauerstoffsättigung von 90-95 %; Zeit < 90 % = Zeit im Bereich niedriger Sauerstoffsättigung von unter 90 %; aus dem Englischen von Braun et al. (2024)

1.3.4 Ergebnisse der PSG: Vergleich zwischen den Gruppen (Unterschiede zwischen prä und post Untersuchung)

In der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der COVID-19 Gruppe waren mittlere SpO₂, sowie niedrigste SpO₂ nach der Infektion im Vergleich zu vor der Infektion statistisch signifikant reduziert und es traten statistisch signifikant mehr Hypopnoen auf. Zudem ergab die Analyse des prozentualen Anteils der Zeit in unterschiedlichen Sauerstoffsättigungsbereichen eine Reduktion der Zeit im optimalen SpO₂ Bereich von 95-100 % (post 54,3 % vs. prä 73,8 %; $p=0,001$) und eine Zunahme der Zeit im suboptimalem SpO₂ Bereich 90-95 % (post 45,5 % vs. prä 25,8 %; $p=0,001$). Die Veränderung der Verweildauer in den jeweiligen Sättigungsniveaus von prä Untersuchung zur post Untersuchung sind in Abbildung 4 bis 6 grafisch dargestellt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich bei: Entsättigungsindex, sowie n an: OA, zentralen und gemischten Apnoen (siehe Tabelle 2).

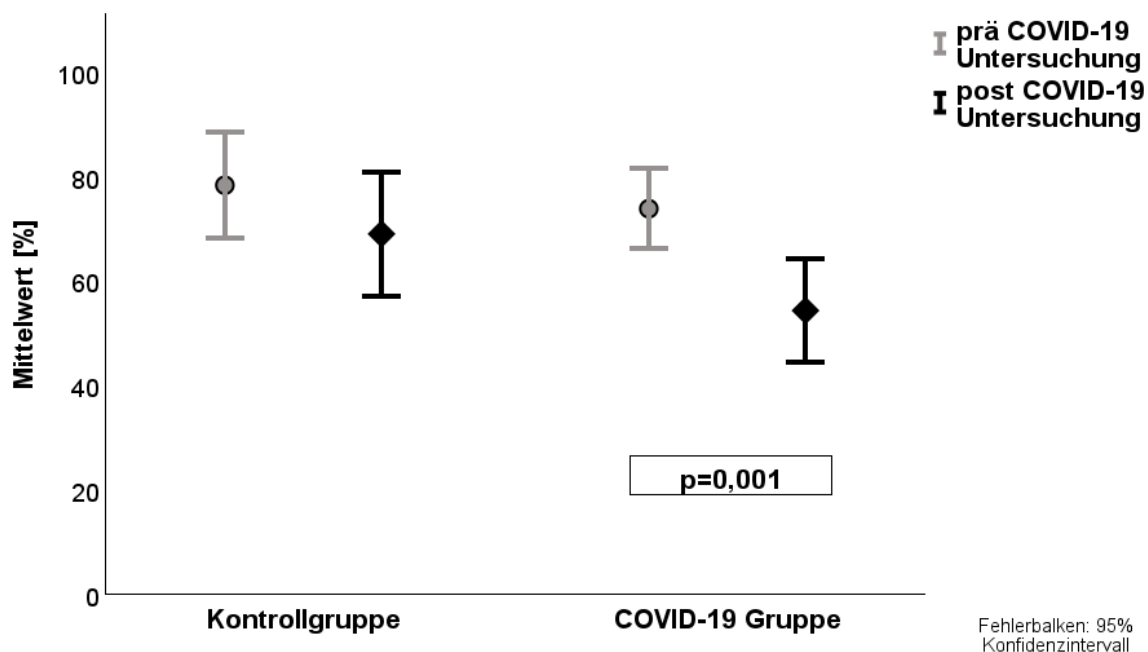


Abb. 4: Prozentuale Schlafzeit im Bereich optimaler SpO₂ von 95-100% (aus dem Englischen nach Braun et al. (2024))

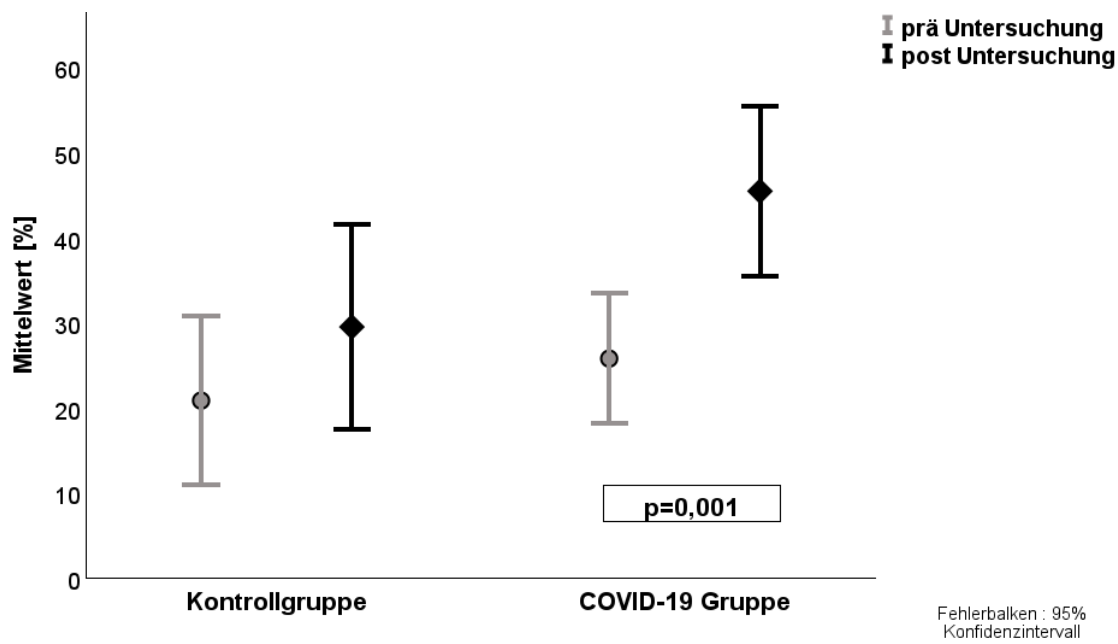


Abb. 5: Prozentuale Schlafzeit im Bereich suboptimaler SpO₂ von 90-95% (aus dem Englischen nach Braun et al. (2024))

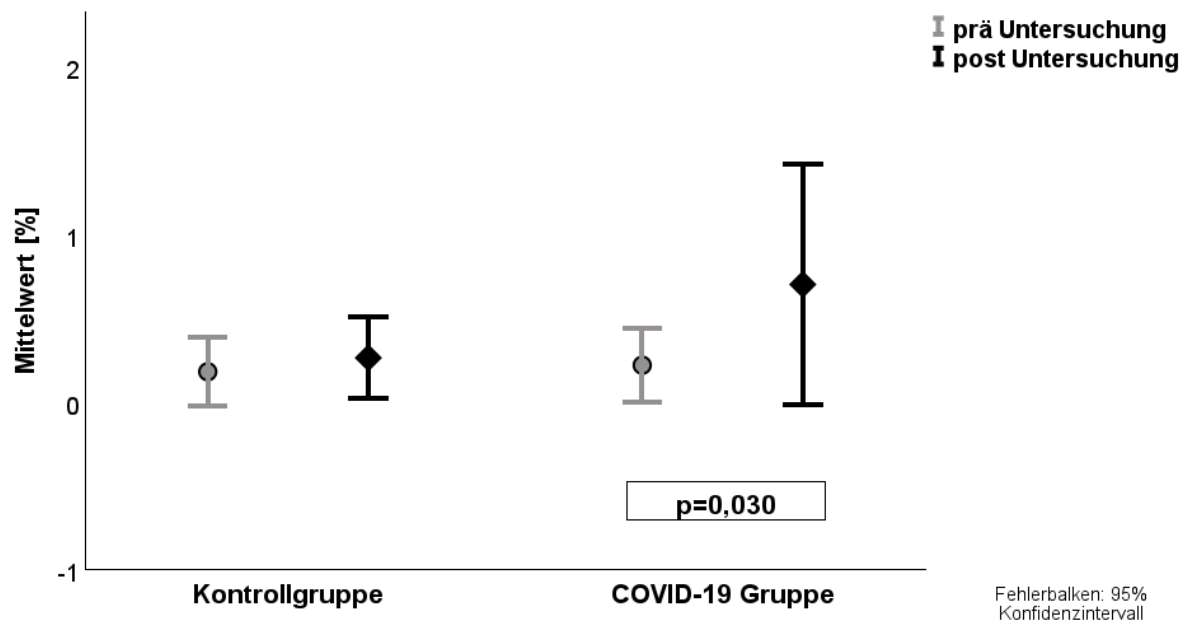


Abb. 6: Prozentuale Schlafzeit im Bereich niedriger SpO₂ von 90-95%

1.3.5 Analyse von Einflussfaktoren der Veränderung in der COVID-19 Gruppe zwischen post und prä COVID-19 Untersuchung (multiple Regressionsanalyse)

Die erste multiplen Regression untersucht den Einfluss von Geschlecht, Alter und des Δ BMI-SDS nach Kromeyer-Hauschild. Das Δ n Enttächtigungen ($p=0,026$) und ODI ($p=0,045$) wurde vom Alter beeinflusst, sodass bei jüngeren Studienteilnehmern mehr Enttächtigungen auftraten. Das Geschlecht zeigte einen Trend, war jedoch nicht signifikant für das Modell (Δ ODI $p=0,063$; Δ n Enttächtigungen $p=0,086$). Veränderungen der Anzahl an OA wurden signifikant vom weiblichen Geschlecht beeinflusst ($\beta=-0,353$, $p=0,03$). Effektstärken können Tabelle 4 entnommen werden. Alter und Geschlecht zeigen keinen Einfluss auf die mittlere und niedrigste SpO₂, die prozentuale Verweildauer in den jeweiligen Sättigungsniveaus, sowie auf n an Hypopnoen, zentralen und gemischten Apnoen. Die Veränderung des BMI Kromeyer- Hauschild zeigt keinen Einfluss auf alle Schlaflaborparameter (Braun et al. 2024).

In einer zweiten Regression zeigten die seit Infektion vergangenen Tage (Abb. 7), sowie die Unterteilung in asymptomatisch, milder, mittlerer und schwerer Infektionsverlauf keinen Einfluss auf alle Schlaflaborparameter. Der mittlere Untersuchungsabstand zwischen Infektion und post Untersuchung betrug 96,2 Tage (Braun et al. 2024).

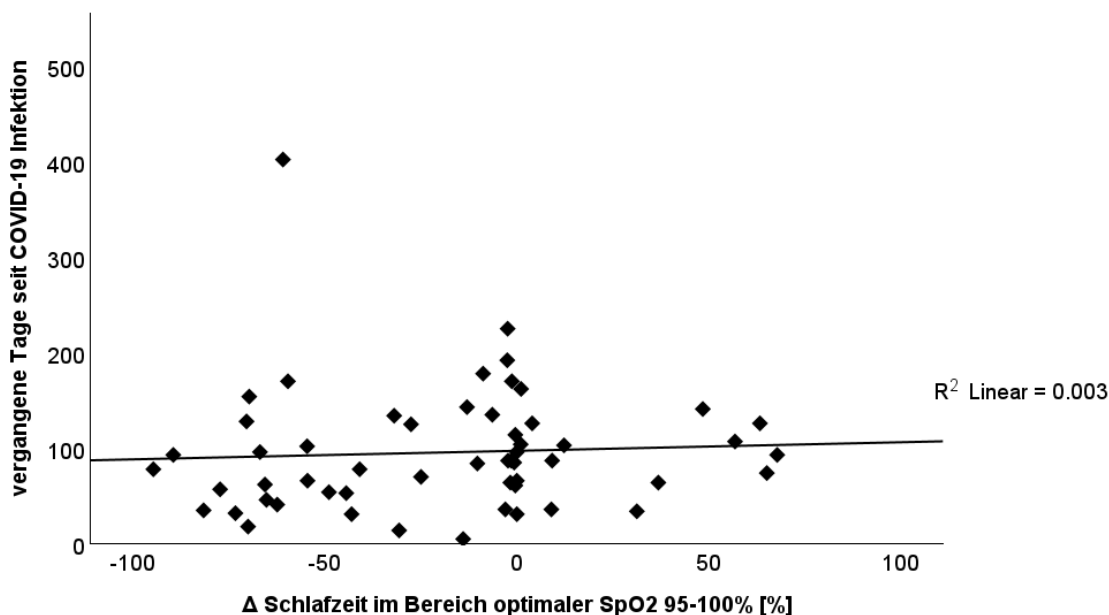


Abb. 7: Regression Tage seit Infektion and Δ Schlafzeit im Bereich optimaler SpO₂ 95-100%

Tab. 3: Schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse der Δ Schlaflaborparameter (Δ = post COVID-19 – prä COVID-19)

Abhängige Variablen	Unabhängige Variablen:			standardisierte
	Regressionskoeffizienten(β)			R^2 korrigiert
	Geschlecht 0= weiblich 1= männlich	Alter	Δ BMI SDS	
Δ mittlerer SpO2				
Δ niedrigster SpO2				
Δ Entsättigungen	p=0,086	0,303 p=0,026		0,075; p= 0,026 F=5,27; f^2 =0,081
Δ ODI	p=0,063	0.280 p=0,045		0,060; p=0,045 F=4,24; f^2 =0,064
Δ OA	-0,353 p=0,030			0,100; p=0,030 F=5,12; f^2 =0,11
Δ Hypopnoen				
Δ CA				
Δ MA				
Δ Zeit SpO2 95-100 %				
Δ Zeit SpO2 90-95 %				
Δ Zeit SpO2 <90 %				

Abkürzungen: SDS=Standardabweichungswerte für gesunde deutsche Kinder nach Kromeyer-Hauschild; BMI = Body Mass Index, SpO2 = peripher bei Pulsoxymetrie gemessene Sauerstoffsättigung; ODI = Entsättigungsindex, OA = Obstruktive Schlafapnoen, CA = zentrale Schlafapnoen; MA = gemischte Schlafapnoen; Zeit 95–100%= Zeit im Bereich der optimalen Sauerstoffsättigung von 95-100 %; Zeit 90–95 %= Zeit im Bereich der suboptimalen Sauerstoffsättigung von 90-95 %; Zeit< 90 %= Zeit im Bereich niedriger Sauerstoffsättigung von unter 90 %; aus dem Englischen von Braun et al. (2024)

1.3.6 Einflussfaktoren des genetischen Subtyps (multiple Regressionsanalyse)

Im Rahmen der dritten multiplen Regressionsanalyse traten abhängig vom genetischen Subtyp Unterschiede in Δ HF, Δ OA und Δ Hypopnoen auf, wobei sich folgende statistisch signifikante Ergebnisse zeigten: Teilnehmende mit UPD waren durch niedrigeren Anstieg der HF (β = -0,280, p= 0,035) und eine reduzierte Rate an Hypopnoen (β = -0,425, p=0,011) im Vergleich zu den anderen genetischen Subgruppen charakterisiert. Bei Teilnehmenden

mit dem genetischen Subtyp Deletion kam es zu einem Anstieg an OA ($\beta = 0,350$, $p = 0,027$). Die Effektstärken lagen im Bereich von $f^2 = 0,07$ – $0,18$ (Braun et al., 2024).

Tab. 4: Einfluss des genetischen Subtyps: Schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse der Δ Schlaflaborparameter ($\Delta = \text{post COVID-19} - \text{prä COVID-19}$)
Abkürzungen: HF= Herzfrequenz; ODI = Entsättigungsindex, OA = Obstruktive Schlafapnoen

	Unabhängige Variablen: standardisierte Regressionskoeffizienten(β)	
Abhängige Variablen	Deletion UPD	R ² korr.
Δ HF	-0,280 $p=0,035$	0,062; $p=0,035$ $F=4,7$; $n=57$; $f^2=0,07$
Δ OS	0,350 $p=0,027$	0,105; $p=0,027$ $F=5,33$; $n=38$; $f^2=0,12$
Δ Hypopnoen	-0,425 $p=0,011$	0,156; $p=0,011$ $F=7,27$; $n=35$; $f^2=0,18$

1.4 Diskussion

In Übereinstimmung mit den bereits vor unserer Studie veröffentlichten Arbeiten von Coupaye et al. (2021) und Whittington et al. (2022) hatten auch die Teilnehmenden unserer Studie einen überwiegend milden akuten Verlauf einer COVID-19 Infektion. Die von den Betreuungspersonen genannten Symptome des akuten Infektionsverlaufs sind mit denen, die in Studien mit gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen genannt werden, und bei denen Fieber und Husten als die am häufigsten auftretenden Symptome angegeben werden, vergleichbar (Cui et al. 2021; Braun et al. 2024). Auch in unserer Studie ist Fieber das am häufigsten beobachtete Symptom. Durch das potentiell verminderte Schmerz- und Temperaturempfinden von PWS-Patient*innen kann ein ausbleibendes subjektives Fiebergefühl zu einer späterer Erkennung von Infekten, darunter auch einer COVID-19 Infektion, führen (Butler et al. 2006). Daher scheint es sinnvoll, bei Infektionsverdacht trotz fehlendem subjektivem Fiebergefühl, die Temperatur zu messen. Allgemein deutet die Auswertung unserer Daten über die Symptomatik eines akuten Infektionsverlaufs darauf hin, dass sich die Symptomatik bei PWS Patienten nicht

maßgeblich von gesunden Gleichaltrigen unterscheidet (Cui et al. 2021; Braun et al. 2024).

In einer im Mai 2025 und somit nach Braun et al. (2024) veröffentlichten Studie wurde die Diagnose PWS mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für mechanische Beatmung und Tod im Krankenhaus assoziiert (Luccarelli et al. 2025). Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass die Studie von Lucarelli et al. (2025) sich auf den Zeitraum 2020 bis 2021 bezieht und die Daten bei PWS-Patient*innen aus den USA erhoben wurden, wohingegen die Mehrzahl unserer Teilnehmenden die Infektion 2022 in Deutschland erlitt. Wesentliche Unterschiede könnten sich aus den unterschiedlichen Eigenschaften der vorherrschenden SARS-COV-2 Variante - Delta im Jahr 2021 mit mehr schweren Verläufen vs. Omikron mit hauptsächlich milden Verläufen in 2022- sowie aus einer niedrigeren Impfquote und schlechteren Immunlage in einer früheren Phase der Pandemie ergeben (Bostanghadiri et al., 2023; Chung et al., 2024).

Obwohl unsere Studienteilnehmer überwiegend milde Verläufe der akuten Infektion hatten und kein Teilnehmender eine maschinelle Beatmung benötigte oder verstarb, konnten wir im Durchschnitt drei Monate nach der akuten Infektion sowohl eine anhaltende Reduktion der nächtlichen SpO₂ im Schlaflabor beziehungsweise eine Veränderung der Verweildauer im Sättigungsniveau von 95-100 % hin zu einem Sättigungsniveau von 90-95 % als auch mehr Hypopnoen feststellen (Braun et al. 2024). Die niedrigste und mittlere Sauerstoffsättigung war leicht, aber statistisch signifikant reduziert. Es bleibt unklar, ob sich hieraus eine klinische Relevanz ergibt. In einigen Studien wird vermutet, dass eine gestörte Funktion der Chemorezeptoren ursächlich für eine folglich abgeschwächte Reaktion auf Hypoxie sein könnte (Arens et al., 1996; Arens et al., 1994; Gozal et al., 1994). Dies könnte die in unserer Studie festgestellte Diskrepanz zwischen nächtlich erniedrigter gemessener SpO₂ und dem Fehlen von Dyspnoe als langfristige Einschränkung erklären.

In der Studie von Whittington et al. (2022) wurden keine Messdaten erhoben und die Sauerstoffsättigung nicht im Fragebogen abgefragt. Dennoch gaben die Teilnehmenden in unter 10 % ergänzend an, dass die SpO₂ während der akuten Infektion reduziert war. Sowohl diese Studie als auch die Ergebnisse von Lucarelli et al. (2025), die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für maschinelle Beatmung bei PWS-Patient*innen zeigen, deuten

darauf hin, dass eine reduzierte SpO₂ nicht ausschließlich eine Langzeitauswirkung ist, sondern bereits während der akuten Infektion besteht.

Übergewicht wird häufig mit PWS assoziiert und gilt als wichtiger Risikofaktor für einen schweren Infektionsverlauf, sowie für schlafbezogene Atemstörungen (Choi et al., 2022; Lecka-Ambroziak et al., 2021). Obwohl der BMI-SDS in beiden Gruppen von der prä zur post Untersuchung zugenommen hat, waren unsere Patienten im Durchschnitt nicht übergewichtig. Es muss darüber hinaus betont werden, dass der für die PWS-Kinder- und Jugendlichen geltende spezifische BMI-SDS im Normbereich blieb und dessen leichter Anstieg bei der post Untersuchung nicht signifikant war. Um auszuschließen, dass der leichte, aber hier ja signifikante Anstieg bei Verwendung des BMI-SDS für gesunde deutsche Kinder in der COVID-19 Gruppe ein Störfaktor unserer Ergebnisse ist, haben wir dessen Einfluss auf alle respiratorischen SpO₂ Parameter untersucht. Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss, weshalb die Zunahme am ehesten durch eine veränderte Ernährung oder die PWS spezifische Veränderung phänotypischer oder metabolischer Eigenschaften bei zunehmendem Alter zu erklären ist (Braun et al., 2024; Butler, 2011; Butler et al., 2006; Emerick und Vogt, 2013).

Vergleichbare Studien mit Messung von Atemwegsparametern vor und nach einer Infektion bei pädiatrischen Patienten wurden bislang nur vereinzelt für Nicht-PWS-Patienten veröffentlicht. Eine Studie an jungen Erwachsenen mit und ohne Asthma zeigte keine Veränderungen in der Spirometrie nach einer Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mogensen et al., 2022), wohingegen bei einigen pädiatrischen Patienten mit Asthma ein signifikant reduzierter mittlerer expiratorischer Fluss 25-75 % im Vergleich zu vor der Infektion gemessen wurde (Soyak Aytakin et al., 2022). Eine Funktionsstörung der mittleren und kleinen Atemwege postinfektös ist vorstellbar (Braun et al., 2024; Soyak Aytakin et al., 2022).

In unserem Studienkollektiv gab es keinen Anstieg an OA, jedoch vermehrt Hypopnoen. Mögliche Hinweise auf eine veränderte Atemmechanik nach einer COVID-19 Infektion konnte in einer Studie von Fidan et al. (2024) an Nicht-PWS Patient*innen mit OSAS beobachtet werden. Hier kam es zu einem Anstieg des medianen CPAP-Drucks im Auto-CPAP nach einer COVID-19 Infektion bei leicht jedoch nicht signifikant erhöhtem Apnoe-Hypnoe-Index. Die Autoren Schlussfolgern, dass eine COVID-19 Infektion einen Einfluss

auf die oberen und unteren Atemwege haben könnte. Eine Veränderung der Atemmechanik mit flacheren Atemzügen, verursacht durch Veränderungen in den Atemmuskel oder im Lungengewebe, könnte somit auch ein Grund der niedrigen gemessenen SpO₂ in unserer Studienkohorte sein (Braun et al., 2024; Fidan et al., 2021). Dass ein gestörter Gasaustausch nach einer Infektion die niedrigere SpO₂ bedingen könnte, wird ebenfalls vermutet (Wu et al., 2021). Eine Studie von Wu et al. (2021) zeigt in der Nachbeobachtung bei hospitalisierten Nicht-PWS-Patienten eine Erholung der initial niedrigeren und über 12 Monate nach Enthospitalisierung alle drei Monate gemessenen Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid. Auch die forcierte Vitalkapazität war nach 12 Monaten höher als nach drei Monaten postinfektiös (Wu et al., 2021). Sollte der gestörte Gasaustausch ursächlich für die niedrig gemessenen nächtlichen SpO₂ Werte sein, wäre mit der Zeit somit auch in unserer Studienkohorte eine Verbesserung zu erwarten. Unsere multiple Regressionsanalyse zeigt bislang keinen Einfluss seit Infektion vergangenen Tage auf alle Atemwegsparameter, wobei die post Untersuchung unserer Studie im Durchschnitt drei Monate nach der Infektion stattfand. Weitere Studien sind nötig, um den Zeitraum der nächtlichen niedrigeren SpO₂ sowie den Zusammenhang mit einem potenziell gestörten Gasaustausch besser einschätzen zu können und daraus klinische Handlungsempfehlungen abzuleiten, sollte diese länger anhaltend bestehen.

In einer Studie an Kindern mit OSAS wurden klinische Auswirkungen eines SpO₂ Nadirs untersucht, wobei ein mittleres SpO₂ Nadir von noch über 90 % bereits klinische Auswirkungen auf die verbale Gedächtnisleistung zeigte. Das mittlere SpO₂ Nadir in der OSAS Gruppe lag bei 92 %, in der Kontrollgruppe bei 95 % (Lau et al., 2015). Auch neurokognitive Defizite wurden bei Kindern bereits mit schlafbezogenen Atemstörungen in Verbindung gebracht (Bourke et al., 2011).

Somit könnte die Veränderung der Schlafenszeit vom größten Anteil bei 95-100 % hin zu 90-95 % nach Infektion in unserer Kohorte ebenfalls klinische Auswirkungen zeigen.

Kognitive Beeinträchtigung und sprachliche Einschränkungen sind bereits ohne durchgemachte COVID-19 Infektion typische Symptome bei PWS Patient*innen (Butler et al., 2006). Daher sollten bei regelmäßigen PSG-Nachuntersuchungen die kognitive und sprachliche Entwicklung ebenfalls beobachtet werden. Falls notwendig, könnte bei anhaltend niedriger SpO₂ eine Therapie mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck

(CPAP) als Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden (Braun et al., 2024), welche bei PWS Patienten mit OSAS bereits empfohlen und angewendet wird (Gillett und Perez, 2016). Darüber hinaus zeigen Studien an OSAS Patient*innen, dass eine CPAP Therapie positive Auswirkungen auf das Arbeits- und verbale Gedächtnis haben kann (Turner et al., 2019).

Die multiple Regressionsanalyse der COVID-19 Untergruppe zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen von HF, Δ OA und Hypopnoen zwischen der Untersuchung vor und nach einer Infektion.

Bei alleiniger Analyse der COVID-19 Gruppe für die jeweiligen genetischen Untergruppen hingegen ergab sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Genetik „Deletion“ auf eine erhöhte Anzahl an OA. Die Genetik „UDP“ hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf ein geringeres Risiko für eine höhere HF, sowie weniger Hypopnoen. In einigen Studien wurden bei PWS Patient*innen mit Deletion häufiger schlafbezogene Atemstörungen wie z.B. OSAS festgestellt (Cintra et al., 2024; Torrado et al., 2007). Dies ist im Einklang mit unseren Studienergebnissen, weshalb eine potenzielle Prädisposition bei Patient*innen mit Deletion für schlafbezogene Atemstörungen in weiteren Studien erforscht werden sollte. Ob die Genetik „UDP“ möglicherweise protektiv ist, sollte ebenfalls weiter untersucht werden, da in der Studie von Cintra, Rocha et al. (2024) 0 % der PWS Patient*innen mit „UDP“ eine Hypoventilation hatten und in unserer Studienkohorte die Genetik „UDP“ mit statistisch signifikant weniger Hypopnoen assoziiert ist (Cintra et al., 2024).

Unsere Studie hat Limitationen: das retrospektive Studiendesign könnte zu einem Recall Bias bezüglich der Angabe von Symptomen der akuten Infektion geführt haben. Zudem könnte die für PWS typische reduzierte Schmerzschwelle (Butler et al., 2006) dazu beigetragen haben, dass die Betroffenen mögliche Symptome verzerrt oder vermindert wahrgenommen haben und diese somit nicht wahrgenommen und nicht genannt wurden. Es ist möglich, dass bei asymptomatischen Patient*innen, welche nicht routinemäßig im Rahmen des Pandemiemanagements getestet wurden, eine Infektion nicht festgestellt wurde. Da unsere Kohorte vor allem Kinder und Jugendliche umfasst, könnte das junge Alter einen milderen Krankheitsverlauf begünstigt haben (Ahrenfeldt et al., 2021; Choi et al., 2022). Weitere Studien sind nötig, um die klinische Relevanz der im Schlaflabor drei Monate post Infektion anhaltenden niedrigeren nächtlichen SpO₂ zu bewerten.

Ob eine Übertragung von unseren Ergebnissen auf die Allgemeinbevölkerung möglich ist, bleibt unklar, da wir keine nicht-PWS Kontrollgruppe zum Vergleich heranziehen können. Hierfür fehlen uns Schlaflaboraten vor einer COVID-19 Infektion. Die longitudinal erfassten Daten der Schlaflaboruntersuchungen, welche routinemäßig bei PWS-Patient*innen empfohlen werden und somit den Vergleich post nach prä Infektion für jeden Teilnehmenden individuell ermöglichen, sind somit eine Stärke unserer Studie.

Unsere Studie zeigt, dass trotz Neubewertung von COVID-19 weg von einer internationalen Gesundheitsnotlage und hin zu einem anhaltenden und etablierten Gesundheitsproblem durch die Weltgesundheitsorganisation WHO, Langzeitstudien weiterhin durchgeführt werden sollten und relevant sind, um Langzeitfolgen besser einzuschätzen und somit eine bestmögliche, evidenzbasierte Patientenversorgung zu gewährleisten (Braun et al., 2024)

1.5 Zusammenfassung

Unsere Studie untersucht längerfristige Auswirkungen auf die respiratorische Funktion bei Kindern und Jugendlichen mit PWS nach einer COVID-19 Infektion, sowie retrospektiv anamnestisch die Symptome des akuten COVID-19 Infektionsverlaufs. Hierzu haben wir Schlaflaborparameter postinfektiös mit denen vor einer Infektion individuell für jeden Patienten miteinander verglichen. Zudem wurde eine Kontrollgruppe, die anamnestisch keine COVID-19 Infektion durchlebt hat, zum Vergleich herangezogen. Hier wurden die letzten zwei gültigen aufeinanderfolgenden PSG-Untersuchungen miteinander verglichen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse hauptsächlich milde akute Infektionsverläufe, bei denen die Symptomatik denen von Nicht-PWS-Patient*innen ähnelt. Die am häufigsten anamnestisch genannte Symptome waren Fieber, Kopfschmerzen, und Erkältungssymptome. In der Folgeuntersuchung, welche im Durchschnitt drei Monate nach der akuten Infektion stattfand, zeigt sich jedoch eine signifikante Verschlechterung in der PSG-Untersuchung der COVID-19 Gruppe. Die prozentuale Verweildauer im optimalen SpO₂ Bereich von 95-100 % (post 54,3 % vs. prä 73,8 %; p=0,001) ist reduziert, bei gleichzeitiger Zunahme der Zeit im suboptimalem SpO₂

Bereich von 90-95 % (post 45,5 % vs. prä 25,8 %; $p=0,001$) und vermehrten Hypopnoen im Vergleich zur Untersuchung vor der Infektion. Die Subgruppenanalyse deutet an, dass der genetische Subtyp einen Einfluss auf die Anzahl an Hypopnoen, OA sowie der den Anstieg der HF hat. Teilnehmende mit einer Deletion zeigten vermehrte OA, wohingegen bei Teilnehmenden mit einer UDP der Anstieg der HF geringer war und weniger Hypopnoen auftraten. Im Durchschnitt waren unsere Teilnehmenden nicht übergewichtig, der BMI-SDS PWS hat im Vergleich zur Voruntersuchung nicht statistisch signifikant zugenommen und eine Veränderung des BMI-SDS für gesunde Deutsche Kinder nach Kromeyer-Hausschild hatte keinen Einfluss auf alle Sauerstoffsättigungsparameter. In der Kontrollgruppe ohne Infektion gab es in der Folgeuntersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede bei allen PSG-Parametern. Eine persistierende nächtlich reduzierte SpO₂ nach einer COVID-19 Infektion könnte potenziell klinische Relevanz haben. Der zugrunde liegende Mechanismus sowie die Dauer dieser Veränderung bleiben bislang unklar. Bislang zeigt unsere Studie keinen Hinweis für eine Verbesserung mit der Zeit. Weiterführende Studien über mögliche Langzeitfolgen sind erforderlich, um eine bestmögliche Versorgung von PWS-Patient*innen zu gewährleisten.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133: 393-398

Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab* 2020; 64: 223-234

Antoon JW, Grijalva CG, Thurm C, ..., Williams DJ. Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents. *J Hosp Med* 2021;16: 603-610

Arens R, Gozal D, Burrell BC, Bailey SL, Bautista DB, Keens TG, Ward SL. Arousal and cardiorespiratory responses to hypoxia in Prader-Willi syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 283-287

Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, Ward SL. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses to hypoxia in Prader-Willi syndrome.

J Appl Physiol (1985) 1994; 77: 2224-2230

Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. Biopsychosoc Sci Med 2004; 66: 411-42

Bostanghadiri N, Ziaeefar P, Mofrad MG, Yousefzadeh P, Hashemi A, Darban-Sarokhalil D. COVID-19: An Overview of SARS-CoV-2 Variants-The Current Vaccines and Drug Development. Biomed Res Int 2023; 2023: 1879554

Bourke R, Anderson V, Yang JSC, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, Davey MJ, Walker AM, Tinder J, Horne RSC. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. Sleep Med 2011; 12: 489-496

Braun S, Laemmer C, Schulte S, Gohlke B. Retrospective longitudinal study on the long-term impact of COVID-19 infection on polysomnographic evaluation in patients with Prader-Willi syndrome. Orphanet J Rare Dis 2024; 19: 461

Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. Curr Genomics 2011;12: 204-215

Butler MG, Merlin G, Lee, PDK, Whitman BY. Management of Prader-Willi Syndrome 3rd ed. New York, NY: Prader-Willi Syndrome Association USA (SpringerLink Bücher), 2006

Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev 2019; 15: 207–244

Choi JH, Choi, SH, Yun KW (2022): Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Korean Med Sci 2022; 37: e35

Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SCC. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int. J. Mol. Sc* 2024; 25: 8155

Cintra HA, Rocha DN, da Costa ACC,..., da Cunha Guida L. Investigating the correlation between genotype and phenotype in Prader-Willi syndrome: a study of 45 cases from Brazil. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 240

Coupaye Muriel, Laurier V, Benvegna G, ..., Fabien M. Paradoxical low severity of COVID-19 in Prader-Willi syndrome: data from a French survey on 647 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16: 325

Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 579–593

Cucinotta D, Vanelli M (2020): WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: 157–160

Cui X, Zhao Z, Zhang T, ..., Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2021; 93: 1057–1069

Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2013; 98: E1072-87

Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int. J. Pediatr. Endocrinol* 2013: 14

Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Alteration of Auto-CPAP requirements in obstructive sleep apnea patients with COVID-19 history. *Am J Otolaryngol* 2021; 42: 102919

Gillett ES, Perez IA (2016): Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. In: Diseases (Basel, Switzerland) 2016; 4: 23

Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ward SL, Keens TG. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77: 2231–2236

Hu B, Guo Hua, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19: 141–154

Ingram DG, Arganbright JM, Paprocki E, Halpin KL. Sleep Disorders in Children with Prader Willi Syndrome: Current Perspectives. *Nat Sci Sleep* 2022; 14: 2065–2074

Itani R, Gillett ES, Perez IA. Sleep Consequences of Prader-Willi Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023; 23: 25–32

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, ..., Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807–818

Lau EYY, Choi EWM, Lai ESK, Lau KNT, Au CT, Yung WH, Li AM. Working memory impairment and its associated sleep-related respiratory parameters in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015; 16: 1109–1115

Lecka-Ambroziak A, Wysocka-Mincewicz M, Świercz A, Jędrzejczak M, Szalecki M. Comparison of Frequency and Severity of Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Simple Obesity and Paediatric Patients with Prader-Willi Syndrome. *J. Pers. Med.* 2021; 11: 141

Luccarelli J, Strong TV, Rubin EB, McCoy TH. Inpatient Hospitalizations for COVID-19 Among Patients With Prader-Willi Syndrome: A National Inpatient Sample Analysis. *Am J Med Genet A* 2025; 197: e63980

Mogensen Ida, Hallberg J, Björkander S, ..., Kull I. Lung function before and after COVID-19 in young adults: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2021; 1: 37–42

Mohr AK, Laemmer C, Schulte S, Gohlke B. Effects of COVID-19 Lockdown on Weight, Body Composition, and Behavior of Children, Adolescents, and Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 4746

Sharma A, Metzger DL, 2022: AnthroCalc app for Android and iOS: Z-scores for children with a number of syndroms (Turner, Down, Prader–Willi, Russell–Silver and Noonan) Version 2.24, <http://www.bcchildrens.ca/health-professionals/clinical-resources/endocrinology-diabetes/tools-calculators#Anthro--calculators> (Zugriffsdatum: 02.11.2022)

Soyak Aytakin E, Sahiner UM, Tuten Dal S, Unsal H, Hakverdi O, Oguz B, Ozsurekci Y, Sekerel BE, Soyer O. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57, 1668–1676

Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abrales K, ..., Chertkoff L. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 460–468

Turner K, Zambrelli E, Lavalpe S, Baldi C, Furia F, Canevini MP. Obstructive sleep apnea: neurocognitive and behavioral functions before and after treatment. *Funct. Neurol.* 2019; 34: 71–78

Whittington JE, Holland AJ, Driscoll DJ, Hodebeck-Stuntebeck N, Hocter A. The presentation, course and outcome of COVID-19 infection in people with Prader-Willi syndrome: unexpected findings from an international survey. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 69

Wu X, Liu X, Zhou Y, ..., Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 747–754

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Braun S, Laemmer C, Schulte S, Gohlke B. Retrospective longitudinal study on the long-term impact of COVID-19 infection on polysomnographic evaluation in patients with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 461

<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03447-9>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Bonn in der Abteilung für Kinder-Endokrinologie, -Diabetologie, -Adipositas, Stoffwechsel unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Bettina Gohlke durchgeführt.

Die Durchführung der Studie konnte durch Kooperation mit dem St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim erfolgen.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Sandra Schulte und Frau Dr. Constanze Lämmer. Frau Dr. Constanze Lämmer war Ansprechpartnerin und Leiterin des PWS-Zentrums in Hildesheim zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Die Durchführung der PSG-Untersuchungen erfolgte dort während der halbjährlichen Routineuntersuchungen unter der Leitung von Frau Dr. Constanze Lämmer.

Das zur Auswertung relevante Datenmaterial der PSG-Untersuchungen, sowie die anthropometrischen Daten wurden durch mich am Zentrum für PWS in Hildesheim zusammengestellt. Ergänzend habe ich einen Fragebogen erstellt und mit den Betreuungspersonen Kontakt aufgenommen. Über E-Mail-Kontakt oder mittels eines persönlichen Telefonates mit den Betreuungspersonen habe ich Daten zu den Symptomen der akuten Infektion, langfristigen potenziellen Einschränkungen, Impfstatus, sowie Ausschlusskriterien wie z.B. kürzlich vor der Schlaflaboruntersuchung stattgefundenen Nicht-COVID-19 bedingten respiratorischen Infekten erfasst.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig durch mich, sowie in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Sandra Schulte.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte im Austausch mit allen Coautorinnen. Mein Schwerpunkt lag hier besonders auf der Literaturrecherche, Einordnung unserer Ergebnisse vor der aktuellen Studienlage, dem Vergleich mit bestehenden Studien sowie der Erarbeitung von Stärken und Schwächen unserer Studie.

Das Manuskript für die Publikation und die Revision wurde von mir eigenständig verfasst.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Professorin Dr. med. Bettina Gohlke, für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die hervorragende Betreuung bedanken.

Ihre fachliche Kompetenz sowie ihre in jeglicher Hinsicht unterstützende, wertschätzende und motivierende Begleitung haben mich während der gesamten Promotionszeit sehr bestärkt.

Ebenso danke ich Frau Dr. Constanze Lämmer für ihre fachliche Expertise und Unterstützung während meiner Zeit in Hildesheim und darüber hinaus. Ohne die gute Kooperation wäre diese Dissertation in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen.

Frau Dr. Sandra Schulte danke ich für die verlässliche Unterstützung und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Sie war jederzeit für mich ansprechbar und ihre konstruktiven Ratschläge und ihr engagiertes waren eine wesentliche Hilfe.

Mein Dank gilt darüber hinaus allen Mitarbeitenden des St. Bernward Krankenhauses in Hildesheim und der Poliklinik für Pädiatrie der Universität Bonn für die sehr guten Rahmenbedingungen und die freundliche Aufnahme in das Team.

Bei meinen Eltern, Angela und Ingo Braun, möchte ich mich für ihren Rückhalt bedanken. Danke, dass ihr immer und jederzeit für mich da seid und mich in allem unterstützt.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei allen Teilnehmenden der Studie sowie deren Familien und Betreuungspersonen bedanken, ohne deren Mitwirkung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

5. Publikation (PDF-Version)

Braun et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:461
<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03447-9>

Orphanet Journal of Rare
Diseases

RESEARCH

Open Access



Retrospective longitudinal study on the long-term impact of COVID-19 infection on polysomnographic evaluation in patients with Prader-Willi syndrome

Sina Braun¹, Constanze Laemmer^{2,3}, Sandra Schulte^{1†} and Bettina Gohlke^{1*†}

Abstract

Background To evaluate the impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on polysomnographic evaluation in patients with Prader-Willi syndrome (PWS).

Patients and methods A retrospective cohort study of two consecutive overnight polysomnograms (PSG) in 92 PWS patients (mean age 9.1, range 3.1–22 years). 57/92 participants (35 female) had a COVID-19 infection between the two consecutive examinations. 35 patients (21 female) had no infection (control group). Distribution of genetics was as follows: 13/57 (22.8%) deletion, 19/57 (33.3%) uniparental disomy, 2/57 (3.5%) imprinting defect, 3/57 (5.3%) non-deletion, 20/57 (35.1%) diagnosed by analyses of the methylation pattern of chromosome 15q11-13. Mean time interval between COVID-19 infection and post-COVID-19 evaluation was 96.2 days.

Results Course of COVID-19 infection was asymptomatic 8/82 (9.8%), mild 63/82 (76.8%), medium 11/84 (13.4%). The five most frequently experienced symptoms in PWS patients were fever (56.1%); headache (45.1%); cold (42.7%); cough (31.7%) and body aches (21.95%). PWS patients who had COVID-19 infection had significantly lower mean oxygen saturation (SpO₂) measured by pulse oximetry (post 94.8% vs. pre 95.7%, $p=0.001$), lower detected lowermost SpO₂ (post 86.2 vs. pre 87.3%, $p=0.003$), and higher occurrence of hypopnoea (post 13.9 vs. pre 10.7, $p=0.001$). Time in optimal SpO₂ (95–100%) decreased significantly (post 54.3% vs. pre 73.8%, $p=0.001$), whereas an increase was observed in time in suboptimal SpO₂ (90–95%) (post 45.5% vs. 25.8%, $p=0.001$) and in time in poor SpO₂ (<90%) (post 0.7% vs. pre 0.2%, $p=0.030$). Body-Mass-Index (BMI)-SDS for PWS showed no differences between the groups at any time. BMI-SDS-differences showed no influence on differences in SpO₂ evaluations. In the genetic subgroup with deletion there was a statistically significant effect on an increased number of OSA ($p=0.027$). The genetic subgroup with uniparental disomy (UPD) was associated with a reduced risk of higher HF ($p=0.035$) and less hypopnea ($p=0.011$).

[†]Sandra Schulte and Bettina Gohlke contributed equally to this work.

*Correspondence:
Bettina Gohlke
bettina-gohlke@t-online.de

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusion PWS patients predominantly experienced only mild to medium symptoms during COVID-19 infection without necessity of hospitalisation. However, on average three months after infection, differences in PSG evaluations were still apparent, manifesting in lower SpO₂ and more frequent hypopnea. A long-lasting impairment of the pulmonary system due to the COVID-19 infection might be responsible.

Keywords Prader-Willi syndrome, COVID-19, Long COVID, Polysomnography, COVID-19 sequelae

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder affecting 1/10,000 to 1/20,000 live births. It is caused by changes on segment 15q11-q13 of the paternal chromosome and attributed to paternal deletion (60%), maternal uniparental disomy (35%) or imprinting defects [1]. Clinical symptoms change with age, starting with central hypotonia, reduced muscle mass, and feeding problems after birth, which can cause respiratory distress and asphyxia [2]. In early childhood, weight gain occurs around two years of age followed by increased interest in food and then hyperphagia by age five. This leads to weight gain and obesity if energy intake is not controlled [1–3]. The PWS phenotype is characterized by short stature with small hands and feet due to hypothalamic dysfunction [4, 5] and growth hormone treatment [2] is recommended as soon as the diagnosis is made and after adequate nutrition has been achieved, usually between three to four month of age [1, 6].

Because of a high prevalence of sleep disorders and respiratory dysfunction, including oxygen desaturation, central hypoventilation, and obstructive sleep apnoea (OSA), overnight polysomnography (PSG) and the monitoring of oxygen saturation measured by pulse oximetry (SpO₂) is recommended annually from childhood onwards [1, 2, 7, 8].

As a reaction to a rapid worldwide spread of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), the World Health Organization declared a global pandemic in March 2020 [9]. COVID-19 clinically manifests itself variably with cough, fever, sore throat, anosmia, and respiratory problems such as dyspnoea [10, 11]. Children are more likely to have mild symptoms or remain asymptomatic during throughout infection [11]. Risk factors for a higher symptom burden are age above 60 years, obesity, male sex, and comorbidities such as OSA, diabetes, hypertension, cardiovascular, and chronic kidney diseases [12, 13]. In paediatric patients obesity is particularly associated with more severe outcomes of a COVID-19 infection [12, 14]. Although patients with PWS seem to be an at-risk group for COVID-19 infection, two prior studies on children and adolescents with PWS showed only a low severity of infection [15, 16]. These studies collected data on the acute course of infection using questionnaires, but did not measure long-term consequences using medical parameters. To our knowledge, there are no studies about possible long-term sequelae of a COVID-19 infection in

PWS patients. The aim of this study was to collect data on the acute course of infection as well as on possible long-term sequelae. We studied overnight PSG examinations in PWS patients before and after COVID-19 infection as well as data on the acute course of infection using a questionnaire.

Methods

Study design and setting

In this retrospective and longitudinal study, we collected auxologic and PSG data on 92 children, adolescents, and young adults with PWS who visited a German PWS center for follow-up treatment between April 2022 and November 2022. All members of our cohort had previously participated in the study on effects of COVID-19 lockdown by Mohr et al. in 2021 [17].

Inclusion criteria were two valid PSG examinations and information about the COVID-19 infection status. For detail see Fig. 1 (flow chart). There were 57/92 (64%) participants (35 female) who contracted COVID-19 infection in the time between the first and second PSG. The control group who did not contract COVID-19 consisted of 35 participants (21 female). We compared PSG data from before and after a COVID-19 infection and compared it to the latest two examinations at the PWS center during the same time interval from the control group. Mean time difference between the preliminary and follow-up examination was 6.93 months, 6.85 for the group with the COVID-19 infection and 7.05 for the control group.

Mean age was 9.1 with a range from 3.1 to 22 years. There were 78/92 (84.8%) participants treated with growth hormone. The genetic subtype was determined in 72/92 (78.3%) of which 33/72 (45.8%) had a deletion, 28/72 (38.9%) a uniparental disomy, 6/72 (8.3%) an imprinting defect, and 5/72 (6.9%) a non-deletion (not differentiated into uniparental disomy or imprinting defect). In 20/92 (21.7%), the genetic subtype was unknown, as PWS was diagnosed by an analysis of the methylation pattern of chromosome 15q11-13. In the COVID-19 group, the distribution of genetics was as follows: 13/57 (22.8%) deletion, 19/57 (33.3%) uniparental disomy, 2/57 (3.5%) imprinting defect, 3/57 (5.3%) non-deletion, 20/57 (35.1%) diagnosed by analyses of the methylation pattern of chromosome 15q11-13.

Further, in the COVID-19 group, 54/57 (94.7%) of parents or guardians gave information on the COVID-19

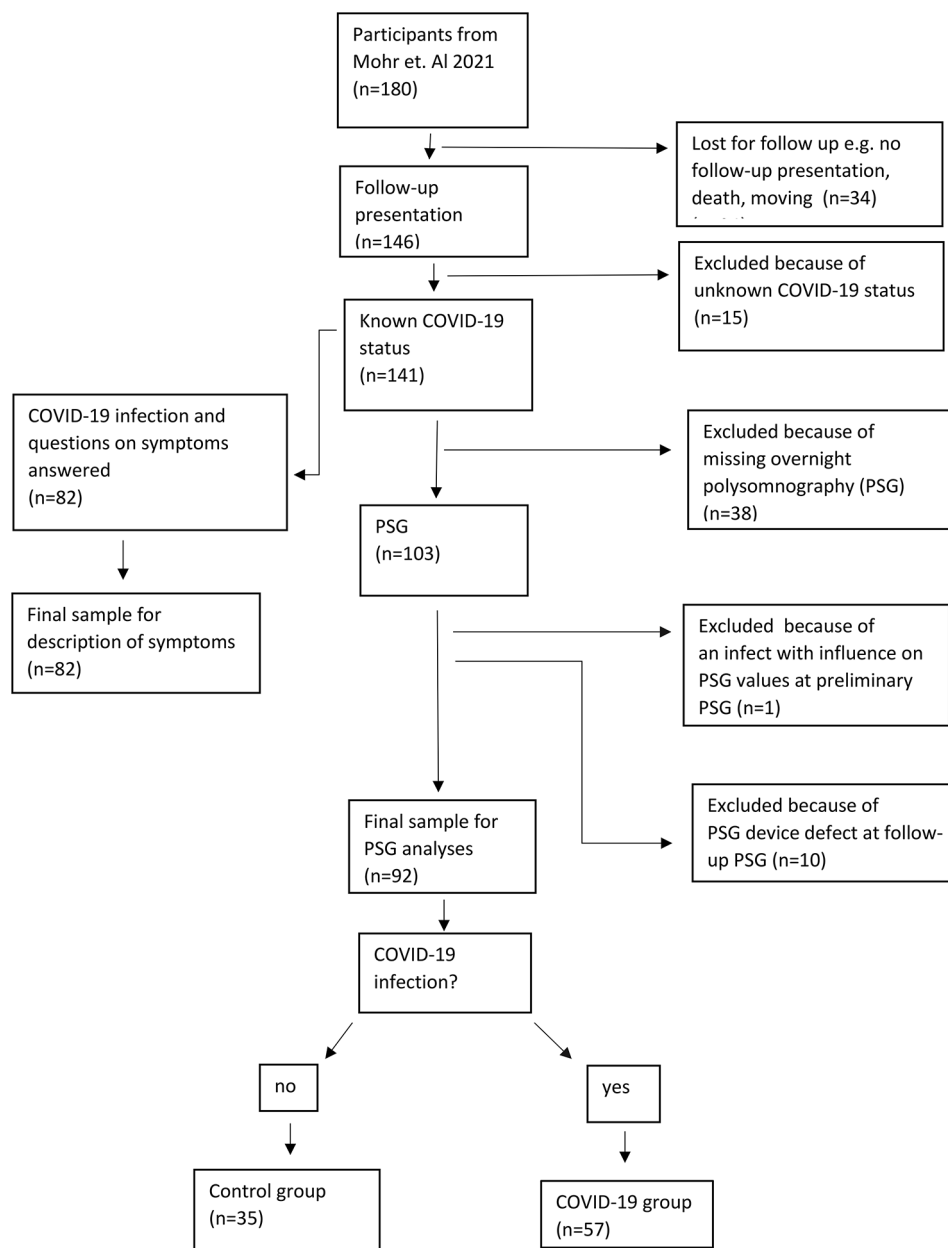


Fig. 1 Flow chart of included and excluded patients, COVID-19 and Control group

vaccination status of their children before their COVID-19 infection. There were 32/54 (59.3%) who had not been vaccinated, five (9.3%) once, twelve (22.2%) twice and five (9.3%) three times before their COVID-19 infection. In the control group, 19/35 (54.3%) had not been vaccinated, nine (25.7%) twice (25.7%), six (17.1%) three and one (2.9%) four times against COVID-19.

None of the participants received prophylactic steroid treatment for adrenal insufficiency, and none of the participants received treatment with continuous positive air pressure (CPAP) pre, during or post COVID-19 examination.

Additionally, in 30 participants who had contracted COVID-19 infection, PSG was not available. These participants had to be excluded from the final sample ($n=30$), but we have taken their questionnaires into account concerning evaluation of symptoms (see Fig. 1, flow chart).

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the University Hospital Bonn and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Ethical approval was given by the institutional Ethics Committee of the University of Bonn, Germany

(ethics committee number: 31/15; June 24, 2020). All parents or guardians gave written informed consent for participation.

Respiratory analysis

For respiratory analysis and SpO₂ measurements, a SOMNOtouch™ RESP by SOMNOmedics was used as a PSG device, including paediatric sensors for children. Basal SpO₂, lowermost SpO₂, number of desaturations, oxygen desaturation index (ODI), amount of sleep time in optimal saturation range (95–100%), suboptimal saturation range (90–95%), and poor saturation range (85–90%) were measured. If a nasal cannula was tolerated, hypopnea, OSA, mixed apnoea, and central apnoea were differentiated. An electrocardiogram measured heart rate.

Body composition

Height was measured using a standardized rigid stadiometer and weight was measured using a standardized mechanical scale for weight measurement to the nearest 0.1 kg. Body Mass Index (BMI) was calculated as weight/height² and standard deviation scores (SDS) adapted to age and sex for height, weight, and BMI were calculated. Reference values for children with PWS (SDS_{PWS}) [18] and healthy German children (SD_{healthy}) [19] were used.

The questionnaire

The participants' parents or guardians answered our questionnaire retrospectively between November 2022 and January 2023 via e-mail or telephone. The amount of time that had passed since the COVID-19 infection therefore varies accordingly. All COVID-19 infections occurred between January 2020 and November 2022, with only one participant having an infection in 2020, six in 2021, and the majority of our participants having been infected with COVID-19 in 2022. Questions on COVID-19 infections included date of diagnosis, onset of symptoms, type of testing (personal antigen-test, official antigen-test from a certified test centre or PCR) and symptoms experienced. In asymptomatic participants the positive test result was detected by routine tests at school, the residential facility or when taking part in support measures and leisure activities. The symptoms we included into the questionnaire were inspired by German COVID-19 report DEMIS (Robert Koch Institute). We subdivided the COVID-19 group into a mild, medium, and severe COVID-19 infection based on the reported symptoms by the parents or guardians and long-term impact of the COVID-19 infection (see Fig. 2). Low severity was defined as an asymptomatic infection or an infection including symptoms two to ten of Fig. 2 during the COVID-19 infection (see Fig. 2). Medium severity was defined as incomplete remission of all symptoms after infection as reported by caregivers, secondary

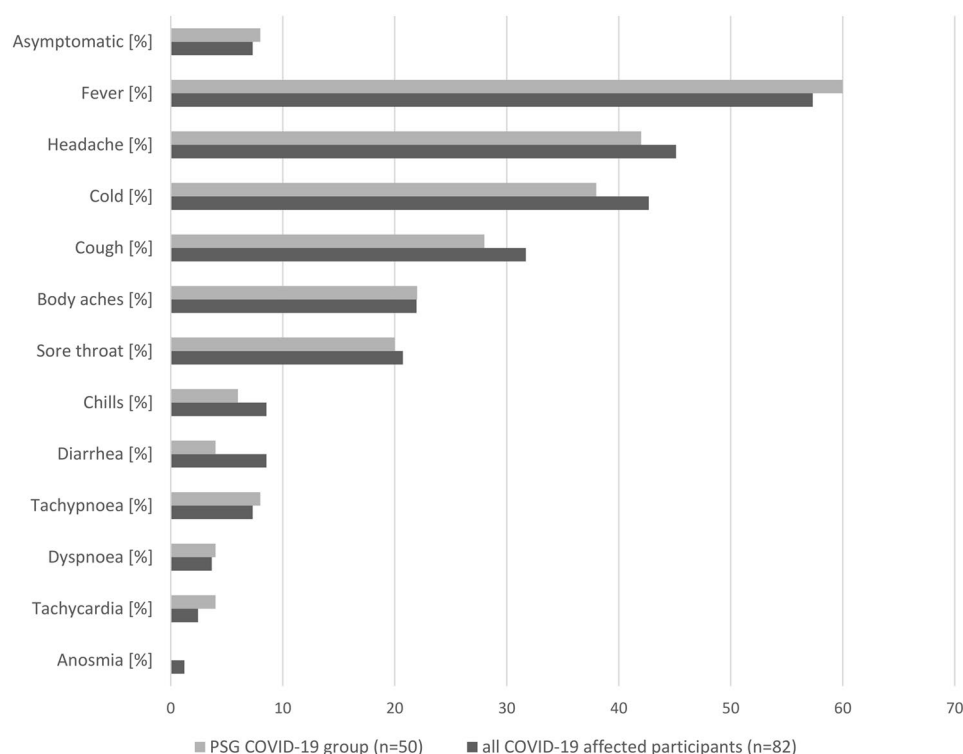


Fig. 2 Reported symptoms of COVID-19 infection in PWS patients

disease, dyspnoea, tachypnoea, or tachycardia. A severe COVID-19 infection was defined as requiring ventilation, intensive care unit treatment, or death. The parents or guardians were asked to give information on COVID-19 vaccination status and how the vaccination was tolerated by their children. Additionally, data on other infections besides COVID-19 within the last year were collected.

Statistical analyses

Statistical analyses were carried out with IBM SPSS Statistics (version 27). Standard deviation scores were calculated for height, weight, and BMI, based on German reference values [19] and PWS reference values [18]. If patients were older than 18 years, SDS values for 18 years were used. Clinical data and results of PSG are reported as means and standard deviations (SD). Delta values (Δ s) indicate differences between pre and post COVID-19 follow-up. To calculate Δ , for the BMI-SDS difference, the data from the pre-infection-exam were always subtracted from the data of the post COVID-19 follow-up (post COVID-19 BMI – pre COVID-19 BMI = individual Δ s). No significant differences in post-pre-differences (Δ s) were found between female and male pairs, making a further division into female and male subgroups superfluous. Before testing, each parameter was always evaluated for normal distribution. If the assumption of normality did not hold or group size was $n < 10$, non-parametric testing was performed. For measurements on ratio scales e.g., auxological data and results of PSG, a paired t-test or the Wilcoxon signed-rank test were used to compare pre- and post-values. For analyses between COVID-19 and control group, independent sample t-test or Mann-Whitney-U-Test were used. In order to further analyse determinants of differences in sleep laboratory examinations, we performed stepwise multiple linear regression analyses.

The individual Δ s were always used as dependent variables. Independent variables included.

into the analysis were: sex, age, and Δ BMI-SDS_{healthy}. To further analyse the influence of COVID-19 infection, a second model of stepwise multiple linear regression analyses was performed, with COVID-19 symptoms (ordinal, 0=no symptoms, 1=mild symptoms, 2=moderate to severe symptoms) and time since COVID-19 infection in days as independent variables. We decided to perform two separate analyses instead of one approach to avoid overfitting of the model with $n=57$ in the COVID-19 group, as advised by Babyak and Rothman (p. 226 of 2,3). To further analyse if the individual Δ (=post COVID-19 – pre COVID-19) was influenced by the genetic subtype, dummy variables were coded for each genetic subtype. Stepwise linear regression was performed for each individual Δ of all parameters with all of the dichotomous variables for genetic subtypes. Cohen's f^2 values were

calculated to estimate effect sizes. Significance was defined as $p \leq 0.05$, a trend as $p > 0.05 < 0.1$. Since this work represents an exploratory data analysis, no adjustments for multiple testing were performed [20, 21].

Results

Severity of illness and symptoms of COVID-19 infection

Figure 2 shows the reported symptoms of COVID-19 infection for all affected patients and for those in which repeated PSG was available.

According to the reported symptoms we classified the course of the COVID-19 infection as asymptomatic in 8/82 (9.8%), mild in 63/82 (76.8%), and medium in 11/82 (13.4%). There were no severe outcomes in our study cohort. Fatigue ($n=6$, 7.3%), exhaustion ($n=5$, 6.1%), stomach ache ($n=2$, 2.4%), night sweats ($n=2$, 2.4%), hair loss ($n=1$, 1.2%) and loss of appetite ($n=1$, 1.2%) were reported as free text answers in the question on other symptoms. No parents or guardians reported a loss of taste or pneumonia. None of our participants was hospitalised. Only one participant visited the emergency room, because of shortness of breath and received outpatient treatment.

In 78/82 (95.1%) there was a total remission of all symptoms reported by caregivers. Three caregivers claimed that their child is still less resilient than before the infection and one participant developed rheumatism of the ankle and hand joint.

Inter-group differences at pre-examination

There were no statistically significant differences for PSG measured between the COVID-19 and control group at the pre-COVID examination apart from more frequent mixed apnoea in the COVID-19 group (COVID-19 group 2.56 vs. control group 1.00; $p=0.042$). Table 1 illustrates this in more detail (see Table 1).

Intra-group differences between two consecutive examinations (control group) or pre and post COVID-19 infection (COVID-19 group)

In the COVID-19 group, we found a statistically significant reduction of sleep time spent in optimal saturation range of 95–100% (post 54.3% vs. pre 73.8%; $p=0.001$) (Fig. 3) and an increase in time in 90–95% saturation range (post 45.5% vs. pre 25.8%; $p=0.001$) (Fig. 4). For all data, see Table 1. The average time interval between infection and post-COVID-19 evaluation was 96.2 days, with a range from five to 402 days.

Table 2: Stepwise multiple linear regression analyses of Δ sleep laboratory (Δ =post Covid – pre Covid), ¹ 0=female, 1=male, ² 0=without symptoms, 1=mild symptoms, 2=moderate/severe symptoms. Abbreviations: SpO₂=oxygen saturation measured by pulse oximetry, ODI=oxygen desaturation index, OSA=obstructive

Table 1 Intra-group comparison between pre/post data in the control group; intra-group comparison pre/post COVID-19 infection in the COVID-19 group and inter-group comparison (COVID-19 vs. Control group) at pre and post examination

	8.3 years; 3.1–22.0					9.5 years; 3.2–20.9					Intergroup Control vs. COVID-19 group (n = 92)
	Intragroup pre vs. post examination (Control group) n = 35					Intragroup pre vs. post COVID-19 (COVID-19 group) N = 57					
	n	Result control group	SD	p	ranks -; +; =	n	Result COVID-19 group	SD	p	ranks -; +; =	
HF post [bpm]	35	88.20	18.61	0.028	22; 12; 1	57	85.44	13.55	ns	29; 25; 3	ns
HF pre [bpm]	35	92.14	18.42			57	86.72	16.18			ns
BMI post [kg/m ²]	35	17.37	3.32	0.006	10; 25; 0	57	19.34	5.42	0.003	16; 37; 3	0.086
BMI pre [kg/m2]	35	17.01	3.20			57	18.78	5.02			ns
BMI SDS _{healthy} ¹ post	35	0.15	1.03	ns	12; 23; 0	57	0.56	1.23	0.014	24; 32; 1	ns
BMI SDS _{healthy} ¹ pre	35	0.03	1.04			57	0.40	1.25			ns
BMI SDS _{PWS} ² post	35	-1.41	0.50	ns	19; 15; 1	57	-1.29	0.73	ns	29; 28; 0	ns
BMI SDS _{PWS} ² pre	35	-1.40	0.65			57	-1.29	0.77			ns
mean SpO2 post [%]	35	95.31	1.68	0.083	20; 11; 4	57	94.82	1.54	0.001	30; 10;	ns
mean SpO2 pre [%]	35	95.86	1.56			57	95.65	1.40		17	ns
lowest SpO2 post [%]	35	87.89	3.72	ns	17; 9; 9	56	86.21	5.16	0.003	30; 12;	ns
lowest SpO2 pre [%]	35	88.83	2.94			56	87.29	10.79		14	ns
desaturations post [no.]	35	21.94	13.46	ns	18; 16; 1	54	26.65	20.37	ns	20; 31; 3	ns
desaturations pre [no.]	35	24.83	22.75			54	29.78	34.42			ns
ODI post	33	2.86	1.80	ns	17; 14; 2	52	3.44	2.45	ns	23; 26; 3	ns
ODI pre	33	3.31	3.09			52	3.83	4.02			ns
OSA post [no.]	26	12.23	9.62	ns	12; 13; 1	38	17.5	13.25	ns	15; 22; 1	0.095
OSA pre [no.]	26	14.62	17.35			38	16.53	13.87			ns
hypopnoea post [no.]	22	9.55	6.97	ns	10; 12; 0	35	13.91	13.38	0.035	11; 22; 2	ns
hypopnoea pre [no.]	22	7.68	6.12			35	10.66	9.56			ns
CA post [no.]	10	5.40	3.10	ns	2; 8; 0		6.06	4.35	ns	10; 6; 1	ns
CA pre [no.]	10	4.30	3.68			17	6.29	5.27			ns
MA post [no.]	4	2.00	0.82	ns	0; 3; 1	9	2.00	1.32	ns	3; 2; 4	ns
MA pre [no.]	4	1.00	0.00			9	2.56	1.88			0.042
time 95–100 SpO2 post [%]	35	68.97	34.76	ns	21; 13; 1	55	54.29	36.85	0.001	39; 13; 3	0.074
time 95–100 SpO2 pre [%]	35	78.29	29.30			55	73.79	28.49			ns
time 90–95% SpO2 post [%]	35	29.53	34.99	ns	14; 20; 1	55	45.49	36.78	0.001	13; 39; 3	0.042
Time 90–95% SpO2 pre [%]	35	20.87	28.88			55	25.81	28.23			ns
time < 90% SpO2 post [%]	35	0.27	0.71	ns	6; 7; 22	55	0.70	2.66	0.030	4; 16; 35	
Time < 90% SpO2 pre [%]	35	0.18	0.59			55	0.22	0.80			ns

¹=Standard deviation scores for healthy children, ²=Standard deviation scores for children with Prader-Willi syndrome, ranks: - indicates post < pre, + indicates post > pre, = indicates post = pre

Abbreviations: HF=Heart rate, BMI=Body Mass Index, SpO₂=Oxygen saturation measured by pulse oximetry, no. = Number of, ODI=Oxygen desaturation index, OSA=Obstructive sleep apnoea, CA=Central sleep apnoea, MA=Mixed sleep apnoea, time 95–100%= Time in optimal saturation range, time 90–95%= Time in suboptimal saturation range, time < 90%= Time in poor saturation range

sleep apnoea, CA=central sleep apnoea, MA=mixed sleep apnoea, HF=heart rate.

Stepwise multiple regression analyses of the COVID-19 subgroup

To analyse factors influencing the change in the COVID-19 group between post COVID-19 and pre COVID-19 examination, we performed three multiple regression analyses of Δ =post-COVID-19 – pre COVID-19 (Table 2).

In the first multiple regression (results with influence see Table 2), age, gender and Δ BMI Kromeyer showed no influence on Δ : mean SpO₂, lowest SpO₂, time spent in optimal saturation range (95–100% SpO₂), time spent in suboptimal saturation range (90–95% SpO₂), time spent in poor saturation range (<90% SpO₂), number of hypopnoeas, CA, and MA.

In a second regression, days passed between COVID-19 infection and PSG evaluation post-COVID-19 infection and symptom severity showed no influence on any of the Δ respiratory parameters analysed.

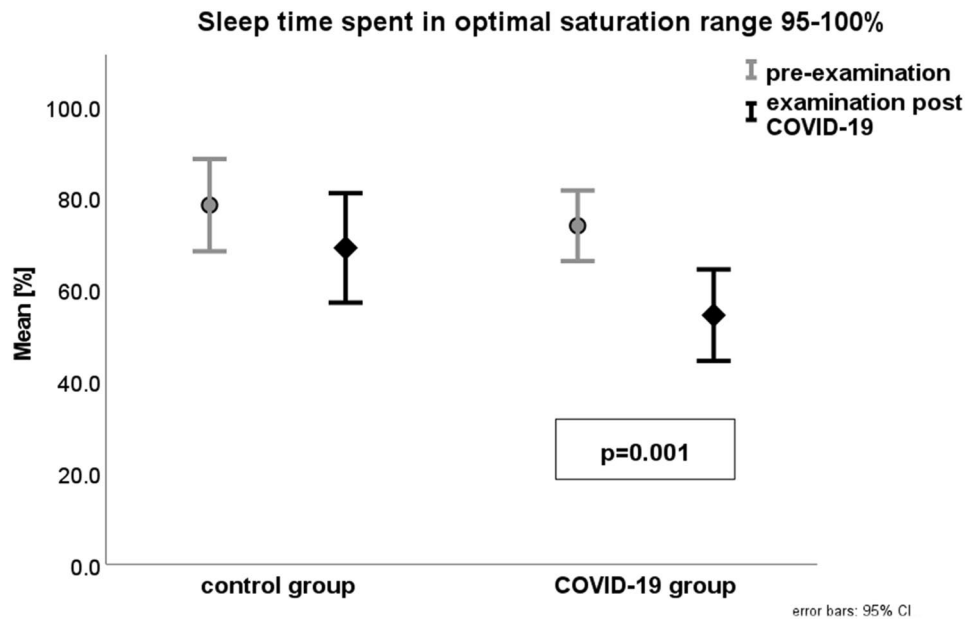


Fig. 3 Sleep time spent in optimal saturation range (SpO2 95–100%) pre (grey) and post (black) COVID-19 infection in 57 PWS patients

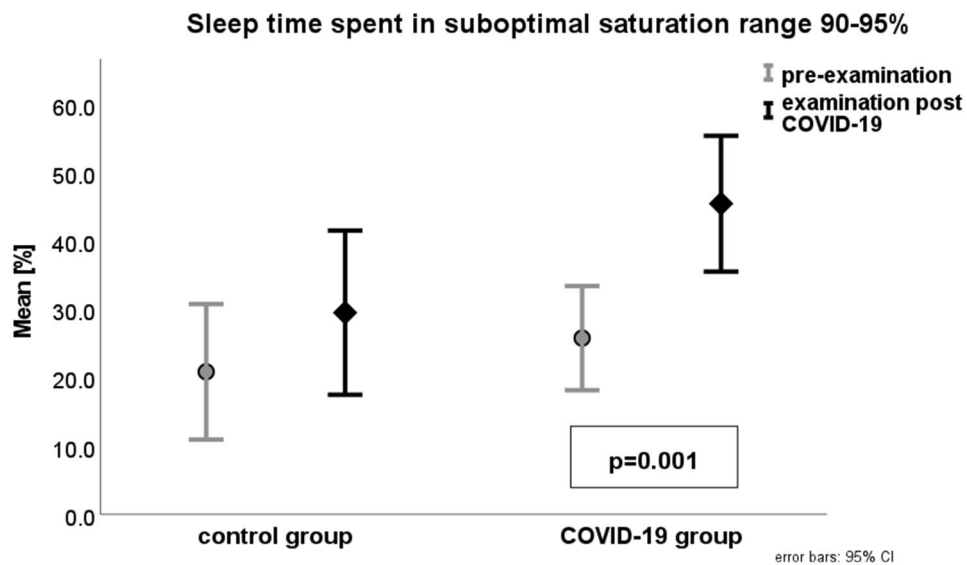


Fig. 4 Sleep time in reduced saturation range (SpO2 90–95%) pre (grey) and post (black) COVID-19 infection in 57 PWS patients

Table 2 Stepwise multiple linear regression analyses of Δ sleep laboratory (Δ = post COVID-19 – pre COVID-19) ¹0 = female, 1 = male

Stepwise multiple linear regression analyses in COVID-19 subgroup				
Independent variables regression standardised coefficients (β)				
Dep. variables	Sex ¹	Age	Δ BMI SDS _{healthy}	R ² corr.
Δ desaturations	$p=0.086$	0.303 $p=0.026$		0.075, $p=0.026$ $F=5.27, \text{I}^2=0.081$
Δ ODI	$p=0.063$	0.280 $p=0.045$		0.060, $p=0.045$ $F=4.24, \text{I}^2=0.064$
Δ OSA	-0.353 $p=0.030$			0.100, $p=0.030$ $F=5.12, \text{I}^2=0.11$

Abbreviations: BMI SDS_{healthy} = body mass index standard deviation score for healthy German children, ODI = oxygen desaturation index, OSA = obstructive sleep apnoea, HF = Heart rate

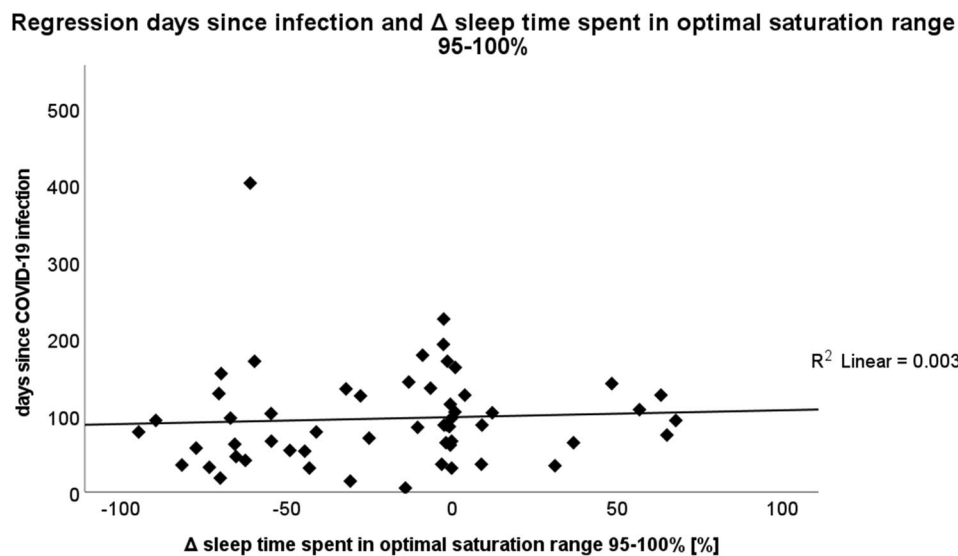


Fig. 5 Regression days since infection and Δ sleep time spent in optimal saturation range 95–100%

Table 3 Stepwise multiple linear regression analyses of Δ sleep laboratory (Δ = post COVID-19 – pre COVID-19)

Dep. variables	Stepwise multiple linear regression analyses in COVID-19 subgroup		
	Independent variables regression standardised coefficients (B)		
	Deletion	UPD	R^2 corr.
Δ HF		-0.280 $p=0.035$	0.062, $p=0.035$ $F=4.7, n=57, r^2=0.07$
Δ OSA	0.350 $p=0.027$		0.105, $p=0.027$, $F=5.33, n=38, r^2=0.12$
Δ hypopnoeas		-0.425 $p=0.011$	0.156, $p=0.011$, $F=7.27, n=35, r^2=0.18$

Abbreviations: ODI=oxygen desaturation index, OSA=obstructive sleep apnoea, HF=Heart rate, UPD=uniparental disomy

There was no influence of days passed between COVID-19 infection and PSG evaluation post-COVID-19 infection on the Δ of sleep time spent in optimal saturation range of 95–100% (Fig. 5).

A third multiple regression analysis showed different effects on Δ HF, Δ OSA and Δ hypopnea in the different genetic subgroups (see Table 3).

Discussion

With this study on the acute course of COVID-19 infections in PWS patients and the long-term impact on polysomnographic evaluation, we found subtle but significant and lasting changes detected by PSG. It was hypothesized that patients with PWS would be an at-risk group for a severe course of a COVID-19 infection because of the syndrome associated with obesity and respiratory dysfunction. However, in accordance with others [15, 16], we found only mild to moderate impairment directly associated with the infection. However, through analysis of PSG parameters and oxygen saturation, long-term lasting changes to the respiratory system were detected.

Similar to the two mentioned studies [15, 16], respiratory problems and breathing difficulties were only

reported twice, tachypnoea occurred four times in our cohort. Fever was the most frequently observed symptom reported by caregivers in our study cohort. Despite the potential for lack of appropriate febrile response, which is often seen in PWS patients due to disturbed thermoregulation [22], we suggest that fever or raised body temperature is a reliable symptom of COVID-19 infection in PWS patients, as it is in healthy individuals [10, 23]. In general, in our study the reported clinical symptoms during the infection observed by caregivers did not differ from those already reported in studies on healthy children [10, 23] and is in accordance with other studies including children and adults with PWS [15, 16]. Thus, we assume that PWS patients have similar symptom profiles in comparison to the general population during the acute infection.

Although the severity of infection was only mild to moderate, and the caregivers reported a total remission of the symptoms in almost all participants, there were statistically significant differences in PSG at follow-up examination after an average of three months post-COVID-19 infection. Time of sleep spent in the target area of 95 to 100% oxygen saturation was significantly

less in comparison to the examination before COVID-19 infection. The changes in the lowermost SpO₂ and mean SpO₂ were small, so the clinical relevance of these two changes remains unclear. However, this was clearly a directional trend since the majority of participants showed worsened lowest and mean SpO₂ after COVID-19 infection. Moreover, there was a statistically significant shift to more frequent hypopnoea in the post-COVID-19 follow-up examination. This is in accordance with what has already been reported in non-PWS COVID-19 patients. Low oxygen saturation without dyspnoea during the infection and during the acute rehabilitation phase has been described as “happy or silent hypoxia” [24–30]. The reason for the discrepancy between decreased perception of oxygen deficiency and the absence of the feeling of dyspnoea is not fully understood [30]. However, reduced SpO₂ during the COVID-19 infection seems to affect PWS patients, as it has been described in a previous study on children and adults with PWS [16]. Whittington et al. reported that “low measured oxygen saturation” was mentioned as a symptom, although it was not explicitly asked for in their questionnaire. They reported that it occurred in “less than 10%” of the patients [16, 31]. It remains unclear, whether reduced SpO₂ would have been mentioned more frequently, if it had been studied in routine SpO₂ measurements in the acute phase, or if low measured SpO₂ would have been added in the dropdown menu of the survey. SpO₂ was not measured during the acute infection in our patients, because no patients were hospitalised during their infection.

PWS patients might be an at-risk group for “happy hypoxia” in COVID-19 infection. In earlier studies, Arens R and Gozal D et al. already showed a non-existent or significantly attenuated hypoxic ventilatory response in patients with PWS that was independent of the degree of obesity [32]. In a further study, they also showed a blunted hypoxic arousal response during sleep in PWS patients compared to a non-PWS control group [33]. They concluded that the primary abnormality of ventilatory control in PWS patients involves the peripheral chemoreceptor pathways [31–33]. Thus, an abnormal ventilation control with insensitivity to O₂ and CO₂ levels might contribute to low measured SpO₂ with absence of dyspnoea in PWS patients with COVID-19 infection.

However, because there is still a reduction of SpO₂ during sleep after an average of three months’ time after the acute COVID-19 infection, we assume that reduced SpO₂ during sleep might be a persisting problem since the acute infection. Further studies are required to prove this hypothesis.

Raised BMI and obesity are strong confounders for sleep related breathing disorders (SRBDs) in simply obese children and children with obesity and PWS [34].

Therefore, we wanted to rule out that an increase in BMI might be the reason for the deterioration of SpO₂ and more frequent hypopnoea during sleep after an average of three months after COVID-19 infection. Mean BMI-SDS_{PWS} remained in the normal range, and the majority of our PWS patients were not obese. Additionally, BMI-SDS for healthy children remained in the normal range, despite a small but significant increase after COVID-19. However, multiple regression analysis of BMI SDS_{healthy} did not show statistically significant influence on the results of the respiratory SpO₂ parameters. Thus, a change in BMI SDS_{healthy} could be due to PWS specific phenotypic and metabolic characteristics, as well as changes in nutritional and eating behaviour with increasing age [3, 22]. As these are not typical in children and adolescents without PWS, PWS syndrome specific BMI SDS are calculated [18].

Another possible explanation for our results might be alterations in pulmonary tissue or muscles of respiration. A study on adult non-PWS patients with OSA reported a significant increase in median CPAP pressure in their auto-CPAP treatment after COVID-19 infection [35]. Apnoea-hypopnoea index was slightly increased, but not significantly [35]. So, assuming there was no increased obstruction rate due to possible upper airway changes, e.g. persisting tonsil hyperplasia, this might imply some form of alteration in respiratory mechanics. We found no increase in obstructive sleep apnoea in our PWS patients after COVID-19 infection, but there was an increase in the number of hypopnoeas. More frequent shallower breathing due to alterations in respiratory mechanics might lead to a reduction of SpO₂ measurement. This could be caused by changes in pulmonary tissue or muscles of respiration, or both.

To date, there have only been few studies in other paediatric patient populations comparing respiratory parameters in the same patients before and after COVID-19 infection and then comparing them with a non-COVID-19 control group. Mogensen et al. compared spirometric lung function tests in a population-based sample of young, healthy adults with and without asthma and a mild-to-moderate COVID-19 disease before COVID-19 infection with spirometric lung function tests after COVID-19 infection [36]. They found no evidence that an infection with COVID-19 resulted in impaired spirometric lung function [36]. In contrast, in a study by Soyak Aytekin et al. mean expiratory flow 25–75% values were significantly reduced after COVID-19 infection in some paediatric patients with asthma compared to prior lung function tests [37]. Thus, the low SpO₂ values during sleep in our cohort might also be caused by a small airway dysfunction after COVID-19 [37].

Furthermore, a disturbed gas exchange after COVID-19 has already been discussed as a possible consequence

of COVID-19 infection. Wu et al. reported in their study on 3-, 6-, 9-, and 12 months respiratory outcomes in adults without PWS who were hospitalized with severe COVID-19 infection, that diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide was 77% of predicted at three months, 76% of predicted at six months, and increased to 88% of predicted at twelve months after hospital discharge [25]. The forced vital capacity also increased from 92% of predicted capacity after three months to 98% of predicted after twelve months [25]. As the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide improved with time [25], the question arises, whether the reduction in SpO₂ during sleep in our study might be a consequence of a disturbed gas exchange and therefore, an improvement in SpO₂ could also be expected with time. So far, our data does not indicate an improvement with time, as time since infection did not show an influence on PSG parameters in multiple regression analysis. As our study results are based on an average time span of three months after COVID-19 infection, further long-term studies are needed to better assess the time frame in which lowered SpO₂ at sleep persists and to evaluate the potential resulting clinical implications of persisting increased sleep time in the lowered SpO₂ range of 90–95% SpO₂ after COVID-19 infection. For example, in a study by Lau et al., an impact on verbal memory performance was associated with SpO₂ nadir during sleep in children with OSA [38]. In their study, the group without OSA and better verbal memory performance showed a mean SpO₂ nadir of 94.82% (range: 89–98) vs. 91.52 (range 76–97) in the OSA group with lower performance. The mean nadir in both groups was above 90%, once 92% and once 95%. So, it could be assumed that not only mean SpO₂ < 90% might have clinical consequences, but also differences in the range of 90–100% with relatively more sleep time spent in lower intervals of 90–100%. Another possible clinical implication of reduced SpO₂ during sleep is potential neurocognitive deficits, which are associated with sleep disordered breathing in children with sleep related breathing disorders [39]. Further studies are clearly needed to gain more data on clinical implications. Regular follow-up examinations by means of neurocognitive testing in combination with more frequent PSG are important to identify clinical implications after COVID-19 infection and should be considered for the regular care after COVID-19 infection.

Since cognitive disability and speech and language delay are known clinical manifestations in PWS [22], particular attention should be paid to the development of these parameters after COVID-19 infection, and possible treatment options should be discussed in time. CPAP, which is already used for PWS patients in the setting of OSA [40], could be considered as a possible treatment option in the case of persisting SpO₂ below the

optimal range during sleep after COVID-19 infection in PWS patients. According to a study by Turner et al., CPAP treatment had significant positive effects on working memory, long-term verbal memory, and short-term visuospatial memory in patients with OSA [41].

One limitation to our study is the possibility that some members of our control group did in fact contract COVID-19 during this time but remained asymptomatic and as such were not tested. Because of the retrospective study design, some symptoms the PWS patients experienced during their infection might not have been mentioned by the caregivers because of recall bias or because they have not been observed, due to a high pain threshold, which is a typical feature in people with PWS [1, 22].

The young age of our study cohort may have also contributed to a milder course of the disease [42–44].

Because of the low proportion of PWS patients with three or more vaccinations before their COVID-19 infection, no statistical analyses investigating the influence of vaccination status on course of COVID-19 infection and PSG parameters were performed.

Since we do not have a non-PWS control group, we cannot comment on whether the effect of COVID-19 infection on PSG parameters noted in this study apply to the general population. Whether a transfer of our results is possible should be investigated in future research. Moreover, we found only mild differences and the clinical implications remain unclear. However, all of our results are unidirectional and still apparent after approximately three months after COVID-19 infection, even if the majority of parents reported no persistent clinical overt symptoms. Further studies are needed to determine clinical significance and duration of the deterioration of PSG in patients with PWS.

The comparison between COVID-19 and the control group at post-examination showed a tendency towards more OSA in the COVID-19 group compared to the control group, but when analysing the COVID-19 subgroup, there were no statistically significant changes in HF and the number of OSA and hypopnoeas between pre- and post- COVID-19 examination. However, statistically significant differences were found when the genetic groups in the COVID-19 group were analysed separately. We observed that the deletion genetic subgroup had a statistically significant effect on an increased number of OSA, whereas the UPD genetic subgroup was associated with a reduced risk of higher HF and fewer hypopnoeas. There only have been few studies on the influence of genetics on cardiovascular and pulmonary risk in PWS patients so far. In an earlier study by Torrado et al., more frequently present sleep disturbances were described in PWS patients with a deletion [45].

Moreover, a recent study by Cintra, Rocha et al. showed more frequent OSA in the deletion genetic group

compared to the UPD group and 0% of the patients with an UDP had hypoventilation [46]. This is in accordance with the findings in our study and suggests that the genetic deletion may have a higher risk over time for sleep-disordered breathing and especially for OSA, whereas UPD might be associated with better progression over time. Future studies, with focus on the effect of genetics on cardiopulmonary parameters in a larger study cohort are of importance to prove this hypothesis.

The strengths of our study include the large patient population for PWS with COVID-19 infection, the large patient population without COVID-19 infection, and the assessment of longitudinal data. This allows us not only to compare changes pre- and post- COVID-19 for each participant individually, but also to compare the collectives, with and without COVID-19 infection. By regular follow-up examinations due to PWS, we were also able to exclude participants from whom only one valid examination was available or who were lost to follow-up. To the best of our knowledge, there are no prior studies in other paediatric study populations that directly compare longitudinal individual PSG evaluations before and after a COVID-19 infection.

Although on 4th May 2023 the World Health Organization declared COVID-19 to be an ongoing and established health issue which no longer constitutes a public health emergency of international concern [47], our study shows that we should continue to conduct studies on COVID-19 infection in PWS, in order to learn more about possible long-term consequences and possible treatment options to ensure optimal patient care.

Conclusion

In our study cohort, PWS patients experienced only mild to medium symptoms during a COVID-19 infection and no participant was hospitalised. Nevertheless, after an average of three months following COVID-19 infection, differences in PSG were still apparent when compared to pre-Covid-19 examinations, manifesting in lower oxygen saturations and more frequent hypopnoea. In comparison, we observed no differences in two consecutive examinations in our control group. It remains unclear what mechanism caused this deterioration in the COVID-19 group and how long it will last. More studies are needed to evaluate possible long-term consequences and the resulting clinical implications in treatment and frequency of follow-up PSG evaluations for PWS patients. Long-term sequelae in non-PWS patients should be considered.

Abbreviations

PWS	Prader-Willi syndrome
COVID-19	coronavirus disease 2019
PSG	overnight polysomnography
OSA	obstructive sleep apnoea

SpO ₂	oxygen saturation measured by pulse oximetry
CPAP	continuous positive air pressure
ODI	oxygen desaturation index
SDS _{PWS}	standard deviation scores for children with Prader-Willi syndrome
SDS _{healthy}	standard deviation score for healthy German children
BMI	body mass index
UPD	uniparental disomy
SD	standard deviations
Δs	delta values (post COVID-19 – pre COVID-19)

Acknowledgements

Parts of this study were carried out at Paediatric Centre, St. Bernward Hospital, Hildesheim, Germany. We thank all participants and their families responding to our questionnaire for this study.

Author contributions

SB was involved in the data curation, formal analysis, and investigation of the study. SB drafted the initial manuscript. SS contributed to data curation, formal analysis, methodology, and to reviewing and editing the original manuscript. CL contributed to conceptualization, study design, investigation of the study cohort, supervised data acquisition and quality management, and reviewed the manuscript. BG was responsible for the design and the conceptualization of the study. BG oversighted and supervised the study and reviewed the manuscript.

Funding

Only internal funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data availability

The data that support the findings of this study are not openly available due to reasons of sensitivity and are available from the corresponding author upon reasonable request. Data are located in controlled access storage at Children's Hospital, University of Bonn.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the University Hospital Bonn and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Ethical approval was given by the institutional Ethics Committee of the University of Bonn, Germany (ethics committee number: 31/15; June 24, 2020).

Consent for publication

All parents or guardians gave written informed consent for participation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Children's Hospital, University of Bonn, Venusberg Campus 1, Building 30, 53127 Bonn, Germany

²Paediatric Endocrinology, Dept. of Paediatrics and Adolescent Medicine, KJF Klinikum Josefinum, Joseph-Mayer-Straße 1, 86154 Augsburg, Germany

³Paediatric Endocrinology, St. Bernward Krankenhaus GmbH, Treibestraße 9, 31134 Hildesheim, Germany

Received: 16 July 2024 / Accepted: 11 November 2024

Published online: 13 December 2024

References

- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15:207–44. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.

2. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr Genomics*. 2011;12:204–15. <https://doi.org/10.2174/138920211795677877>.
3. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:579–93. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S141352>.
4. Gumus Balıkcıoglu P, Balıkcıoglu M, Muehlbauer MJ, Purnell JQ, Broadhurst D, Freemark M, Haqq AM. Macronutrient Regulation of Ghrelin and peptide YY in Pediatric obesity and prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3822–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2503>.
5. Johnson L, Manzardo AM, Miller JL, Driscoll DJ, Butler MG. Elevated plasma oxytocin levels in children with prader-Willi syndrome compared with healthy unrelated siblings. *Am J Med Genet A*. 2016;170:594–601. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37488>.
6. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth-Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072–87. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>.
7. Ingram DG, Arganbright JM, Paprocki E, Halpin KL. Sleep disorders in children with Prader Willi Syndrome: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:2065–74. <https://doi.org/10.2147/NSS.S361518>.
8. Itani R, Gillett ES, Perez IA. Sleep consequences of Prader-Willi Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23:25–32. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01254-6>.
9. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91:157–60. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
10. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93:1057–69. <https://doi.org/10.1002/jmv.26398>.
11. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141–54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
12. Zhang J-J, Dong X, Liu G-H, Gao Y-D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64:90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
13. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive sleep apnea and risk of COVID-19 infection, hospitalization and respiratory failure. *Sleep Breath*. 2021;25:1155–7. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02203-0>.
14. Antoon JW, Grijalva CG, Thurm C, Richardson T, Spaulding AB, Teufel RJ, et al. Factors Associated with COVID-19 Disease Severity in US children and adolescents. *J Hosp Med*. 2021;16:603–10. <https://doi.org/10.12788/jhm.3689>.
15. Coupaye M, Laurier V, Benvegna G, Poitou C, Faucher P, Mosbah H, et al. Paradoxical low severity of COVID-19 in Prader-Willi syndrome: data from a French survey on 647 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:325. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01949-4>.
16. Whittington JE, Holland AJ, Driscoll DJ, Hodebeck-Stuntebeck N, Hocht A. The presentation, course, and outcome of COVID-19 infection in people with Prader-Willi syndrome: unexpected findings from an international survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:69. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02228-6>.
17. Mohr AK, Laemmer C, Schulte S, Gohlke B. Effects of COVID-19 Lockdown on Weight, body composition, and behavior of children, adolescents, and young adults with prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10204746>.
18. Sharma A, Metzger D. AnthroCalc app for Android and iOS: Z-scores for children with a number of syndromes. Prader-Willi, Russell-Silver and Noonan: Turner, Down; 2022.
19. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den body-mass-index für das Kindes- Und Jugendalter Unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149:807–18. <https://doi.org/10.1007/s001120170107>.
20. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004;66:411–21. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000127692.23278.a9>.
21. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
22. Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, editors. *Management of Prader-Willi Syndrome*. 3rd ed. New York, NY: Prader-Willi Syndrome Association (USA); 2006.
23. Sobolewska-Pilarczyk M, Pokorska-Śpiwak M, Stachowiak A, Marczyńska M, Talarek E, Ołdakowska A, et al. COVID-19 infections in infants. *Sci Rep*. 2022;12:7765. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11068-0>.
24. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48:3863–9. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06358-1>.
25. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:747–54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0).
26. Dhont S, Derom E, van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21:198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>.
27. Bepouka B, Odio O, Mayasi N, Longokolo M, Mangala D, Mandina M, et al. Prevalence and outcomes of COVID – 19 patients with happy hypoxia: a systematic review. *Infect Drug Resist*. 2022;15:5619–28. <https://doi.org/10.2147/IDR.S378060>.
28. Okuhama A, Ishikane M, Hotta M, Sato L, Akiyama Y, Morioka S, et al. Clinical and radiological findings of silent hypoxia among COVID-19 patients. *J Infect Chemother*. 2021;27:1536–8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.002>.
29. Fugleberg NJU, Jensen TO, Hoyer N, Rysø CK, Lindegaard B, Harboe ZB. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *Int J Infect Dis*. 2020;99:100–1. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.014>.
30. Elmer N, Liebl ME, Schwedtko C, Drebing D, Reißhauer A. Akuterehabilitation Nach COVID-19-Infektion: Eine ausgewählte Fallserie. [Acute rehabilitation after COVID-19 infection: a selected case series]. *Z Rheumatol*. 2022;81:386–92. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01178-5>.
31. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ward SL, Keens TG. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77:2231–6. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.5.2231>.
32. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, Ward SL. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77:2224–30. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.5.2224>.
33. Arens R, Gozal D, Burrell BC, Bailey SL, Bautista DB, Keens TG, Ward SL. Arousal and cardiorespiratory responses to hypoxia in Prader-Willi syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:283–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.18.542130>.
34. Lecka-Ambrozjak A, Wysocka-Mincewicz M, Świercz A, Jędrzejczak M, Szalecki M. Comparison of frequency and severity of Sleep-Related Breathing disorders in children with Simple Obesity and paediatric patients with prader-Willi Syndrome. *J Pers Med*. 2021. <https://doi.org/10.3390/jpm11020141>.
35. Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Alteration of Auto-CPAP requirements in obstructive sleep apnea patients with COVID-19 history. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102919. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102919>.
36. Mogensen I, Hallberg J, Björkander S, Du L, Zuo F, Hammarström L, et al. Lung function before and after COVID-19 in young adults: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022;1:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2022.03.001>.
37. Soyak Aytakin E, Sahiner UM, Tuten Dal S, Unsul H, Hakverdi O, Oguz B, et al. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57:1668–76. <https://doi.org/10.1002/ppul.25949>.
38. Lau EY, Choi EWM, Lai ESK, Lau KNT, Au CT, Yung WH, Li AM. Working memory impairment and its associated sleep-related respiratory parameters in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015;16:1109–15. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.025>.
39. Bourke R, Anderson V, Yang JSC, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12:489–96. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.11.010>.
40. Gillett ES, Perez IA. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases*. 2016. <https://doi.org/10.3390/diseases4030023>.
41. Turner K, Zambrelli E, Lavolpe S, Baldi C, Furia F, Canevini MP. Obstructive sleep apnea: neurocognitive and behavioral functions before and after treatment. *Funct Neurol*. 2019;34:71–8.
42. Choi JH, Choi S-H, Yun KW. Risk factors for severe COVID-19 in children: a systematic review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e35. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e35>.
43. Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133:393–8. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01793-9>.
44. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021;41:1375–86. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04873-9>.
45. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abalde K, Mazza C, Krochik G, et al. Clinical-etiological correlation in children with prader-Willi syndrome (PWS): an

- interdisciplinary study. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:460–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31520>.
46. Cintra HA, Rocha DN, da Costa ACC, Tyszler LS, Freitas S, de Araujo LA, et al. Investigating the correlation between genotype and phenotype in Prader-Willi syndrome: a study of 45 cases from Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19:240. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03157-2>.
 47. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR. (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 5 May 2023. [http](http://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

[s://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](http://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Accessed 18 May 2023.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.