

MASTERARBEIT/ MASTER`S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master`s Thesis

Effekt von sportlicher Betätigung auf die Symptome des Long-Covid-Syndroms

verfasst von / submitted by

Thomas Luger

angestrebter akademischer Grad/ in partial fulfilment of requirements for the degree of
Master of Education (MEd)

Wien, 2023/ Vienna, 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 199 500 525 02

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Lehramt Sek (AB) UF Bewegung
und Sport UF Psychologie und Philosophie

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Prof. Dr. Daniel König

Abstract

In Folge einer SARS-CoV-2-Infektion kann es zu postakuten Folgeerscheinungen kommen. Diese werden gemeinhin als Post-COVID-Syndrom oder Long-COVID-19 bezeichnet. Gekennzeichnet ist Long-COVID-19 per Definition durch COVID-19-spezifische Symptome, die entweder nach der akuten Erkrankung mehrere Wochen oder Monate anhalten oder infolgedessen entstehen. Mittlerweile ist bekannt, dass es sich um eine sehr komplexe Erkrankung handelt, von der mehrere Organsysteme betroffen sein können. Vor allem sind aber Lunge, Gehirn und das Herz-Kreislaufsystem involviert. Ziel aktueller Forschung ist es die Mechanismen hinter Long-COVID besser zu verstehen und passende Rehabilitationsmaßnahmen zu finden. Deshalb sollte mit dieser Studie zum einen herausgefunden werden, ob sich Atembeschwerden (Dyspnoe), als häufiges Long-COVID-Symptom, auf die VO₂max auswirken und zum anderen, wie sich eine 12-wöchige Trainingsintervention (Ausdauer- oder Concurrenttraining) auf erlebte COVID-19-Symptome auswirkt. Eine durchgeführte Querschnittsanalyse zur VO₂max und den Atembeschwerden (Werte 0,1 und 2 nach Dyspnoe-Skala) hat knapp keinen signifikanten Effekt ($p=0,065$) gezeigt. Auch bei der Entwicklung der Symptome konnte nach der Trainingsintervention zunächst kein signifikanter Unterschied ($p=0,504$) festgestellt werden. Allerdings haben die anschließend durchgeführten t-Tests sowohl bei der Ausdauergruppe ($p=0,005$) als auch bei der Concurrentgruppe ($p=0,009$) eine signifikante Verringerung der erlebten Symptome gezeigt. Zusammen mit zugrundeliegender Literatur deutet dies auf einen positiven Effekt sportlicher Betätigung auf die Linderung Long-COVID-19-Symptome hin. Weitere Forschung mit größeren Stichproben ist allerdings notwendig, um diese Erkenntnisse weiter zu untermauern und für die Praxis anwendbar zu machen.

Abstract

As a result of a SARS-CoV-2-infection, post-acute sequelae can occur, commonly referred to as Post-COVID Syndrome or Long-COVID-19. Long COVID-19 is defined by COVID-19-specific symptoms that either persist for several weeks or months after the acute illness or arise as a consequence of it. It is now known that this is a highly complex illness that can affect multiple organ systems. The lungs, the brain and the cardiovascular system are mainly involved. The goal of current research is to better understand the mechanisms behind Long-COVID and to find appropriate rehabilitation measures. Therefore this study aimed to determine the impact of respiratory difficulties (dyspnea), a common Long-COVID-symptom, on VO₂max and to investigate how a 12-week training intervention (endurance or concurrent training) affects experienced COVID-19 symptoms. A conducted cross sectional analysis of VO₂max and respiratory difficulties (scores 0,1 and 2 on the dyspnea-scale) showed just no significant effect ($p=0,065$). Similarly, no significant difference ($p=0,504$) was initially observed in the development of symptoms after the training intervention. However, subsequent t-tests demonstrated a significant reduction in experienced symptoms in the endurance group ($p=0,005$) and the concurrent group ($p=0,009$). This, along with supporting literature, suggests a positive effect of physical activity on alleviating Long-COVID-19 symptoms. Further research with larger sample sizes is necessary to further substantiate these findings and make them applicable in practice.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Vorwort	5
1. Einleitung	6
1.2. Aktueller Forschungsstand	7
1.2.1 Definition Long-COVID-19	7
1.2.2 Prävalenz und Risikofaktoren	8
1.2.3 Symptomatik	10
1.3 Auswirkungen von Impfstoffen, Varianten und Reinfektionen	11
1.4 Mögliche Folgeschäden in Organsystemen	13
1.4.1 Folgeschäden in der Lunge	13
1.4.2 Kardiovaskuläre Folgeschäden	14
1.4.3 Cardiopulmonales- Exercise- Testing (CPET) nach COVID 19	15
1.4.4 Neurologische Folgeschäden	16
1.4.5 Gastrointestinale Folgeschäden	19
1.4.6 Psychische Folgeschäden	20
1.5 Mögliche Rehabilitationsmaßnahmen	21
1.5.1 Sport als Rehabilitationsmaßnahme	22
1.6 Sport als Präventionsmaßnahme	23
1.7 Forschungsfragen	25
2. Methodik	25
2.1 Studiendesign	25
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3 Messung und Datenerhebung	26
2.4 Trainingsintervention	27
2.5 Statistik	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Erste Forschungsfrage- Stichprobenbeschreibung	30
3.2 Erste Forschungsfrage- Ergebnisse	31
3.3 Zweite Forschungsfrage- Stichprobenbeschreibung	32
3.4 Zweite Forschungsfrage- Ergebnisse	35
4. Diskussion	37
4.1 Auswirkungen von Atembeschwerden (Dyspnoe) auf VO2max	37
4.2 Auswirkungen einer mehrwöchigen Trainingsintervention auf	38
Symptomanzahl	38

4.3 Long Covid- 19 und Chronisches Fatigue Syndrom/ myalgischer Enzephalomyelitis	38
4.3.1 Rehabilitationsansätze bei Ermüdung und ME/ CFS	39
4.4 Long- COVID-19 und Atembeschwerden.....	40
4.4.1 Rehabilitationsmaßnahmen bei Atembeschwerden.....	41
4.5 Long- COVID- 19 und psychische Symptome	42
4.5.1 Rehabilitationsmaßnahmen bei psychischen Long- COVID- Symptomen	42
4.6 Limitationen der Studie	43
4.7 Schlussfolgerungen.....	44
Literatur	46
Abbildungsverzeichnis	68
Tabellenverzeichnis	68

Vorwort

Die vorliegende Masterarbeit zum Thema „Effekt von sportlicher Betätigung auf die Symptome des Long- COVID- Syndroms“ entstand in Folge einer größeren Studie zu diesem Thema. Ich habe mich aufgrund der Aktualität dieses Themas und meines Interesses wie sich Sport bei der Rehabilitation von COVID-19 auswirkt, zur Mitarbeit an dieser Untersuchung entschlossen. Seit September 2022 habe ich an den Erhebungen für diese Studie mitgearbeitet und als Trainer die Long-COVID-Patient*innen bei ihren Trainingseinheiten begleitet. Mein Ziel in den letzten Monaten war und ist es nach wie vor, mit meinen Recherchen und den Erhebungen für diese Studie, Erkenntnisse für zukünftige Rehabilitationsmaßnahmen rund um das Thema Long-COVID zu sammeln und vor allem die Rolle sportlicher Interventionen näher zu beleuchten.

Betreut wird meine Masterarbeit von Herrn Univ.- Prof.- Dr. Daniel König und von Frau Johanna Sick, MSc. Sie ist es auch, die im Zuge ihrer Dissertation die Studie leitet. Diesen beiden Personen möchte ich herzlich für ihre Hilfe und Unterstützung danken. Beide standen jederzeit für Rückfragen zur Verfügung. Frau Sick hat mich darüber hinaus bei der Erstellung der Fragestellungen und dem Aufbau der Arbeit unterstützt. Mithilfe ihrer Tipps ist es mir gelungen die Arbeit so zu strukturieren, dass ich stets einen Überblick über den laufenden Prozess meiner Masterarbeit hatte. Sie hat einen erheblichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet, herzlichen Dank nochmals dafür!

Zudem gebührt auch den Studienteilnehmer*innen Dank, die den Vorgaben bei den Trainingseinheiten immer genau Folge leisteten und mit ihrer Teilnahme die Grundlage für neue Erkenntnisse im Zuge der Studie und dieser Masterarbeit dargestellt haben.

Zu guter Letzt gebührt auch meiner Partnerin Jana und meinen Freunden Felix, „Hetzi“, „Tobi“ und „Pippo“ Dank. Sie haben mich nicht nur mental unterstützt, sondern mir auch beispielsweise bei Fragen zur statistischen Auswertung stets helfend zur Seite gestanden und mir mit vielen kleinen Tricks die Arbeitsorganisation oder die Formatierung der Arbeit erleichtert.

Ich wünsche viel Freude beim Lesen dieser Arbeit!

Wien, Juni 2023

1. Einleitung

Von China aus verbreitete sich seit 2020 das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus- 2 (SARS- CoV-2), welches mittlerweile gemeinhin als COVID- 19 bekannt ist (Barkes- Davies et al., 2020). Im Juli 2020 deklarierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch aufgrund der hohen Fallzahlen und der rasanten Ausbreitung des Virus offiziell als Pandemie (Rooney et al., 2020). SARS- CoV- 2 wird hauptsächlich durch Tröpfchen (Niesen, Husten oder Sprechen) und engen persönlichen Kontakt übertragen (Barkes- Davies et al., 2020). Symptome treten meist erst einige Tage nachdem sich die Person infiziert hat, auf. Dies ist mitunter ein Grund für die rasante Verbreitung des SARS- CoV- 2- Virus (Brodin, P., 2021). Studien zeigen, dass die meisten Infizierten leichte Symptome haben wie etwa trockenen Husten, Halsschmerzen, Müdigkeit oder Fieber (Simpson & Robinson, 2020).

Ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen (Bluthochdruck, Diabetes, Asthma, Krebs etc.) sind dabei einem erhöhten Risiko ausgesetzt, schwerer an Covid-19 zu erkranken. Aber auch junge Erwachsene mit Adipositas werden mit höherer Wahrscheinlichkeit nach einer COVID- 19 Infektion ins Krankenhaus eingeliefert als nicht fettleibige Gleichaltrige (Kass et al., 2020). Im schlimmsten Fall wird auch eine intensivmedizinische Behandlung nötig (Hockele et al., 2022). Auch eine geringeres, körperliches Aktivitätslevel und eine damit verbundene, verminderte Leistungsfähigkeit kann indirekt einen erhöhten Risikofaktor für einen schwereren Krankheitsverlauf darstellen (Jordan et al., 2020). Zwar ist bei der Mehrheit der infizierten Personen (ca. 60%) nach ungefähr 28 Tagen keine Virusbelastung mehr im Körper nachweisbar. Allerdings treten bei einem signifikanten Anteil (bis zu 50%) der Betroffenen auch noch über 12 Wochen nach der akuten Infektion eine Vielzahl von Symptomen wie, Müdigkeit, Husten, Schmerzen, Geruchs- und/ oder Geschmacksverlust, Schlaflosigkeit, Dyspnoe usw. auf. Derartig langanhaltende Symptomatik wird gemeinhin als „Long-COVID-19“ oder „post- COVID-19- Syndrom“ bezeichnet (Jarrott et al., 2022). Die vielen unterschiedlichen Symptome sind auf den multifaktoriellen Charakter dieser Erkrankung zurückzuführen. Hauptsächlich ist die Lunge betroffen, allerdings können auch anderen Organsysteme geschädigt werden (Zhao et al., 2020).

Aufgrund der Komplexität der Krankheit wird beispielsweise im Artikel „COVID-19 rapid guideline: managing the long- term effects of COVID-19“, eine rehabilitative Intervention empfohlen (2020). Bislang werden vor allem pulmonale Rehabilitationsprogramme mit Betroffenen durchgeführt. Hierbei konnten auch schon mehrere positive Effekte auf die Genesung bzw. die Lebensqualität nachgewiesen werden (McNarry et al., 2022; Nopp et

al., 2022). Es wird vermutet, dass auch Bewegung eine zentrale Rolle bei der Rehabilitation nach COVID-19 einnehmen könnte. Spezielle Trainingsempfehlungen gibt es bisher aber noch nicht wirklich. Dafür sei noch weitere Forschung in diesem Bereich von Nöten (Besnier et al., 2022). Studien zu anderen Krankheiten mit chronisch anhaltenden Entzündungszuständen und Endothelschäden, wie sie auch bei Long-COVID-19 beschrieben werden, zeigen allerdings, dass gezielte Trainingsinterventionen hier positiv zu Genesung beitragen können (Moreno-Cabañas et al., 2021; Benatti & Pedersen, 2015). Es kann deshalb die Vermutung angestellt werden, dass ein spezifisches Trainingsprogramm durch dessen entzündungshemmende Effekte und die stärkende Wirkung auf das Immunsystem sowohl zur Wiedererlangung der körperlichen Funktionen als auch zur Linderung der Symptomlast beitragen und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Personen verbessern kann (Nieman, 2021; Ezzatvar et al., 2022).

Das Ziel dieser Arbeit ist daher unter anderem herauszufinden, ob eine zwölf-wöchige Trainingsintervention positive Effekte auf die Symptomlast von Long-COVID-19-Betroffenen hat. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Long-COVID-19-spezifischen Atembeschwerden und der VO₂max der Proband*innen gibt. Dafür wird im Folgenden zunächst der aktuelle Forschungsstand zu diesem Thema präsentiert. Danach werden die konkreten Forschungsfragen formuliert und gezeigt, wie methodisch bei dieser Untersuchung vorgegangen wird. Abschließend werden noch die Ergebnisse der statistischen Analysen dargelegt und diese diskutiert.

1.2. Aktueller Forschungsstand

Im Folgenden werden die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Long-COVID-19 dargelegt.

1.2.1 Definition Long-COVID-19

Relativ schnell nach dem Ausbruch der Pandemie wurde erkennbar, dass nach einer überstandenen akuten COVID-19-Erkrankung weiterhin Symptome bestehen bleiben können. Auch neue Symptome können auftreten. Vor allem schwerere Krankheitsverläufe ziehen des Öfteren Folgeerscheinungen, die auch mehrere Monate nach der akuten Erkrankung noch präsent sind, nach sich (Putz et al., 2021). In der Literatur (Nalbandian et al., 2021) wird das Auftreten von Symptomen von mehr als 4 Wochen nach der eigentlichen COVID-19-Erkrankung als „Post-akutes COVID-19“ bezeichnet. Treten die Beschwerden auch nach mehr als 12 Wochen auf, wird dies als „Post-COVID-19-Syndrom“ bezeichnet (Nalbandian et al., 2021). Beide Zeiträume können unter dem Begriff „Long-COVID-19“ zusammengefasst werden (Pink & Welte, 2022).

Laut der allgemein anerkannten Definition der Welt- Gesundheitsorganisation (WHO) ist Long-COVID als eine Erkrankung definiert, die bei Betroffenen in Folge einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion auftritt, die sich typischerweise bis zu drei Monate nach der akuten Symptomatik entwickelt, mindestens zwei Monate anhält und nicht durch alternative Diagnosen erklärt werden kann. Die Long-COVID- Symptome können sich dabei entweder nach der anfänglichen Genesung einer akuten COVID-19- Infektion entwickeln oder auch von der akuten Infektion anhalten. Außerdem können die Symptome im Laufe der Zeit schwanken, wiederkehren und sie wirken sich in der Regel auf die alltägliche Funktionsfähigkeit aus (WHO, 2021). Wichtig zu erwähnen ist, dass Patient*innen mit schwerem COVID-19, die auf einer Intensivstation mit mechanischen Beatmungsgeräten und über mehrere Wochen oder gar Monate in Bauchlage behandelt wurden, unter den daraus resultierenden Folgeschäden ebenfalls lange leiden und deshalb nicht als Long- COVID-19- Fälle betrachtet werden sollten (Jarrott et al., 2022).

Beim Long-COVID-19-Syndrom handelt es sich um eine Multisystemerkrankung mit multiplen Organschädigungen. Betroffen ist dabei aber vorwiegend die Lunge. Die Infektion an sich und die darauffolgende Immunreaktion kann das Gewebe der Lunge angreifen und zerstören (Zhao et al., 2020). Bei rehabilitierten Personen, die mit SARS infiziert waren, konnte auch noch nach Monaten oder sogar Jahren eine eingeschränkte Lungenfunktion beobachtet werden, was eine verminderte Sauerstoffzufuhr und eine damit einhergehende, verminderte Belastungsfähigkeit mit sich führen kann (Hui et al., 2005; Ngai et al., 2010). Durch entzündliche Reaktionen, die Coronaviren im gesamten Körper auslösen, können aber auch andere Organe betroffen sein. Welche längerfristigen Probleme für betroffene Personen daraus entstehen können, ist noch nicht vollständig geklärt (Rogers et al., 2020). Der Unterschied von Long- COVID-19 zu anderen postviralen Syndromen ist, dass die epidemiologische Belastung durch diese Erkrankung eine deutlich größere Prävalenz zu haben scheint, als dies in Folge anderer Viruserkrankungen beobachtet wurde. Zwar sind die Ergebnisse recht unterschiedlich, was die Häufigkeit von Long-COVID-19 betrifft, klar ist jedoch, dass sie im Vergleich zu anderen Syndromen (nach Virusinfektionen), bei denen die Prävalenz bei etwa 10% liegt, deutlich höher ist (Lipp et al., 2023).

Zusammengefasst ist Long-COVID-19 ein klinisches Syndrom, das sich durch das Auftreten mindestens eines COVID-19-typischen Symptoms kennzeichnet, welches drei Monat nach der akuten Infektion nach wie vor persistent ist oder sich neu entwickelt hat.

1.2.2 Prävalenz und Risikofaktoren

Bezüglich der Prävalenz von Long- COVID- 19 nach einer akuten Infektion mit dem Virus reichen die Angaben von 32,6% bis 87%, was die hospitalisierten Patient*innen betrifft

(Lechner- Scott et al., 2021). Huang et al. (2021) beobachteten beispielsweise, bei 76% der infizierten Patient*innen auch noch sechs Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus Long- COVID- 19- spezifische Symptome. Carfi et al. (2020) schreiben in ihrer Studie, dass 87,4% der von COVID- 19- Patient*innen, mit anhaltenden Symptomen zu kämpfen haben. Auch bei nicht- hospitalisierten Personen, können teilweise große Unterschiede in der Literatur beobachtet werden, was die Angaben zu Long- COVID- spezifischen Symptomen betrifft. Eine Studie berichtet etwa von „nur“ 12,8%- 27,8% an länger anhaltenden Symptomen bei Personen, die zuvor nur leicht an COVID- 19 erkrankt waren (Augustin et al., 2021). In anderen Studien wird hingegen von 68, 3% und 77,1% geschrieben, die auch teilweise Monate nach der akuten Infektion immer noch an Symptomen leiden (Bell et al, 2021; Mohamed- Hussein et al., 2021). Auch Metaanalysen berichten in den untersuchten Studien von großen Schwankungsbreiten bezüglich der Prävalenz von Long- COVID-19. Jene von Cabrera Martimbianco et al. (2021) hat beispielsweise in den 25 Beobachtungsstudien Angaben zur Häufigkeit von Long- COVID- 19 von 4,7% bis 80% gefunden. Eine der aktuelleren Metaanalysen schreibt von etwa 45% der COVID-19- Betroffenen, die, unabhängig davon, ob sie im Krankenhaus behandelt werden mussten oder nicht, nach ca. 4 Monaten nach wie vor mindestens ein Long- COVID- 19- Symptom aufweisen. Die gepoolte Prävalenz beträgt demnach bei zuvor hospitalisierten COVID-19- Überlebenden 52,6%, während sie bei nicht Hospitalisierten bei 34,5% liegt (O`Mahoney et al., 2023). Bestätigt werden diese Ergebnisse auch von einer weiteren Metanalyse, bei der die gepoolte Prävalenz für Long- COVID-19- Symptome mit 43% sehr ähnlich ausfällt. Genauso wie bei O`Mahoney et al. wird darüber hinaus von einer höheren Prävalenz bei hospitalisierten Personen berichtet (54% gegenüber 34%) (Chen et al., 2022).

In mehreren Studien wird von einem erhöhten Risiko für Long- COVID- 19 berichtet, wenn bei der akuten Infektion mehr als fünf Symptome auftreten oder die Betroffenen weiblichen Geschlechts sind. Außerdem werden Adipositas, Asthma, erhöhtes Alter und ein schwerer Krankheitsverlauf als Risikofaktoren gelistet (Crook et al., 2021; Pink& Welte, 2022; Puta et al., 2021). Ein weiterer Risikofaktor für Long- COVID- 19 sind Myokardverletzungen (Tobler et al., 2022). Konkret wird in einer Meta- Analyse von Maglietta et al. (2022) davon berichtet, dass bei weiblichen Personen (56,3%) deutlich häufiger Long- COVID- 19- spezifische Symptome auftreten als bei Männern (45,5%). Chen et al. (2022) berichten in diesem Kontext von einer 49%- Prävalenz bei Frauen und von 37% bei Männern. Speziell das Symptom der Ermüdung konnte bei Frauen ebenfalls häufiger beobachtet werden (Chen et al., 2022).

1.2.3 Symptomatik

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind von Long- COVID- 19, wie bereits erwähnt, nicht nur Personen mit schwerem Krankheitsverlauf betroffen. Auch nicht- hospitalisierte, jüngere Erwachsene und Kinder können am Post- COVID- 19- Syndrom leiden (Bell et al., 2021). Yong (2021) schreibt in seinem Review, dass in einigen Studien als häufigste Symptome im Zusammenhang mit Long- COVID-19 Müdigkeit, Dyspnoe, Geruchs- und Geschmacksverlust, Muskel- und Gelenksschmerzen sowie Husten, Kopfschmerzen und Magen- Darm- Probleme genannt werden. In einer weiteren Querschnittsstudie werden neben „Fatigue“ (fortwährende Müdigkeit/ Erschöpfung), auch Unwohlsein nach Anstrengung und kognitive Dysfunktionen als häufige Symptome erwähnt (Putra et al., 2021). Aber auch Angstzustände, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) können auftreten (Mattioli et al., 2021). PTBS werden vor allem bei schwer erkrankten Patient*innen beobachtet, die während ihrer Behandlung komplizierte Eingriffe wie Intubationen oder schwere Komplikationen überstehen mussten (Kaseda & Levine, 2020). Besonders häufig tritt laut Carfi et al. (2020) auch Ermüdung (53,1%) auf. Darüber hinaus gehören Dyspnoe (43,4%), Gelenksschmerzen (27,3%) und Brustschmerzen (21,7%) zu den am meist- berichteten Symptomen. Eine weitere Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Demnach leiden ehemals hospitalisierte COVID-19 Patient*innen auch 100 Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus an anhaltenden Symptomen. Ermüdung (55%) und Dyspnoe (42%) wird auch hier am häufigsten genannt. Außerdem kommt es laut dieser Studie bei 34% der Studienteilnehmer*innen zu Gedächtnisverlust und bei 28% bzw. 30,8% zu Konzentrations- und Schlafstörungen (Garrigues et al., 2020). Anhaltende Magen- Darm- Symptome treten bei 10-25 % der zuvor COVID- 19- Infizierten auch noch 6 Monate nach der akuten Infektion auf. Dazu zählen etwa Verstopfung, Durchfall oder Bauchschmerzen (Freedberg& Chang, 2022; Mao et al., 2020). Auch von abnormen Leberfunktionen wird in der Metaanalyse von Mao et al. (2020) berichtet. O`Mahoney et al. (2023) listen in ihrer Metanalyse Ermüdung (28,4%), Schmerzen/ Beschwerden (27,9%), Schlafstörungen (23,5%), Atemnot (22,6%) und beeinträchtigte tägliche Aktivität (22,3%) als die 5 häufigsten Long- COVID- 19- Symptome auf.

Die Gründe für das Auftreten dieser andauernden Symptome sind noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass es in Folge der akuten Erkrankung zu einer fehlregulierten Immunantwort mit einer unkontrollierten Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen („Cytokine- Storm“), wie etwa Interleukin- 6 (IL- 6), kommt (Pink& Welte, 2022; Putra et al., 2021). Auch Acosta- Ampudia et al. (2022) berichten in ihrer Längsschnittstudie 7-11 Monate nach einer COVID-19- Infektion von einem persistierenden proinflammatorischen

Zustand bei den Teilnehmer*innen. Sie vermuten, dass dadurch eine Autoimmunreaktion im Körper ausgelöst wird, die zu den verschiedenen Long- COVID-19- Symptomen führen könnte. Darüber hinaus könne eine direkte Virustoxizität sowie Endothelschäden und mikrovaskuläre Verletzungen ebenfalls als Teil der pathophysiologischen Mechanismen von Long- COVID- 19 betrachtet werden (Cabrera Martimbianco et al., 2021).

1.3 Auswirkungen von Impfstoffen, Varianten und Reinfektionen

Studien zur Wirkung von COVID-19- Impfstoffen gegen Long- COVID- 19 sind bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Während Taquet et al. (2022) keinen signifikanten Unterschied bei der Prävalenz von Long- COVID- 19 zwischen geimpften und ungeimpften Personen nachweisen konnten, deuten Ergebnisse anderer Studien darauf hin, dass Impfstoffe, vor allem nach dem Erhalt der zweiten Dosis (Notarte et al. 2022), zumindest einen teilweisen Schutz gegen Long- COVID bieten (Al- Aly et al., 2022; Ayoubkhani, et al. 2022). Die Untersuchung von Nehme et al. (2022) konnte ebenfalls beim Vergleich von geimpften und nicht- geimpften Personen eine signifikant verringerte Prävalenz bei einem oder mehreren Post- COVID-19- Symptomen bei den geimpften Teilnehmer*innen nachweisen. Eine Metaanalyse von Gao et al. (2022) bestätigt derartige Ergebnisse. Auch hier hat sich gezeigt, dass die Wirkung der Impfstoffe gegen Long- COVID-19 erst nach der zweiten Impfdosis nachweisbar ist. Allerdings wird erwähnt, dass die protektive Wirkung von COVID-19- Vakzinen auf Long- COVID-19- Symptome nur bei kognitiven Dysfunktionen/ Symptomen, Nierenerkrankungen bzw. Nierenproblemen, Muskelschmerzen sowie Schlafstörungen nachgewiesen werden konnte. Die Autoren begründen dies mit der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien. Deshalb sei in diesem Bereich jedenfalls weitere Forschung mit mehr Studien notwendig, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten (Gao et al., 2022).

Begründet könnte die Wirkung der Impfstoffe gegen Long- COVID damit werden, dass die akuten COVID-19- Symptome bereits eingedämmt bzw. verhindert werden, sodass es unwahrscheinlicher ist, dass sich länger anhaltende Symptome daraus entwickeln und sich manifestieren (Gao et al., 2022; Nasreen et al., 2022). Genauer formuliert kann die Impfung das Risiko für Long- COVID-19 verringern, indem sie die Antikörpertiter anhebt und wahrscheinlich auch Virusreservoir im Körper zerstört (Ayoubkhani et al., 2022).

Bei Personen, die bereits an Long- COVID-19 erkrankt sind, gibt es unterschiedliche Ergebnisse zur Wirkung der Impfung. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass 63% (n=7/11) der darin untersuchten Studien zu dem Ergebnis kamen, dass die Impfung auch hier die Symptombelastung verbessern kann. Bei 36% (4/11) der Studien waren hingegen nur

minimale Veränderungen oder sogar Verschlechterungen zu beobachten. Die Autor*innen vermuten einen Zusammenhang zwischen diesen unterschiedlichen Reaktionen auf die Impfung und der Komplexität der Long- COVID- Erkrankung (Notarte et al., 2022). Bei der Studie von Tsuchida et al. (2022) haben sich die Long- COVID- Symptome (Müdigkeit, Gelenksschmerzen sowie Geschmacks- und Geruchsstörungen) bei 16,7% (n=7) der Proband*innen gebessert, bei 21,4% (n=9) haben sie sich verschlechtert, während sie bei 61,9% (n=26) unverändert blieben. Der gemessene Antikörpertiter- Wert war bei der Gruppe mit den verbesserten Symptomen mit 40 am niedrigsten, jene Proband*innen bei denen sich die Symptomatik nicht verändert hat, wiesen einen Durchschnittswert von 53 auf. Die Gruppe, bei der sich die Symptome nach der Impfung verschlechtert haben, hatten dagegen im Schnitt einen Antikörpertiter von 174. Dies deutet darauf hin, dass es in dieser Gruppe zu einer überschießenden Immunantwort auf die Impfung kam, die eben mit einer Verschlechterung der Folgeerscheinungen einhergeht (Tsuchida et al., 2022).

Eine Studie aus Großbritannien hat gezeigt, dass 4,5% aller Personen, die sich mit der Omikron- Variante des SARS- CoV2- Virus infiziert haben, von Long- COVID betroffen sind. Bei der Delta- Variante waren mit 10,8% deutlich mehr betroffen. Dies weist also darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Long- COVID- Erkrankung auch von der Variante des Virus abhängig ist (Antonelli et al., 2022). Deutlich höhere Prävalenzen von Long- COVID- 19- Symptomen werden in einer früheren Metanalyse bei Personen berichtet, die während der ersten COVID-19- Welle mit der historischen Variante infiziert waren. Die Ergebnisse schwanken dabei zwischen 40% und 60% der Infizierten, die auch noch bis zu zwei Jahre später Long- COVID- spezifische Symptome aufgewiesen haben (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021). Daraus könnte zwar geschlossen werden, dass nach einer Infektion mit der Omikron- Variante ein geringes Risiko für Long- COVID besteht, als bei einer Infektion mit der historischen, Alpha- oder Delta- Variante. Fernández-de-Las-Peñas et al. (2022) weisen allerdings darauf hin, dass diese Annahme aufgrund der geringen Anzahl an vorliegenden Studien und den dabei oft nicht berücksichtigten Reinfektionen mit Vorsicht betrachtet werden sollte. Darüber hinaus könnte der Einfluss der Impfung, mit der begonnen wurde als Alpha-, Delta- oder Omikron- Variante weit verbreitet waren, eine nicht unwesentliche Rolle dabei spielen. Wie oben bereits berichtet zeigt die aktuelle Evidenz nämlich Hinweise darauf, dass eine Vollimmunisierung durch die Impfung, vor einer Infektion mit COVID-19, das Risiko an Long- COVID zu erkranken senkt (Notarte et al., 2022).

Bezüglich Reinfektionen mit COVID-19 kann zusammengefasst werden, dass sie das Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen sowohl in der akuten Phase als auch in der post- akuten Phase der Infektion steigern können (Al-Aly et al., 2022; Bowe et al., 2022).

Bowe et al. (2022) fanden bei ihrer Studie heraus, dass eine Reinfektion mit SARS- CoV-2 zu einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen in der Lunge und mehreren extrapulmonalen Organsystemen beiträgt. Darüber hinaus hat sich herausgestellt, dass sich mit jeder weiteren Reinfektion mit SARS-CoV-2 auch das Risiko an zumindest einem Long- COVID- 19- spezifischem Symptom zu erkranken, erhöht. Davon seien auch geimpfte Personen nicht auszuschließen (Bowe et al., 2022). Eine COVID-19- Impfung bietet demnach nur einen teilweisen Schutz für post- akute Symptome nach einer Reinfektion (Al-Aly et al., 2022). Es wird daher empfohlen eine Reinfektion möglichst zu vermeiden (Bowe et al., 2022).

1.4 Mögliche Folgeschäden in Organsystemen

Mehrere Studien haben bereits Multiorganschäden in Folge einer COVID-19- Infektion nachgewiesen (Dennis et al., 2021; Dennis et al., 2023). Bei einer Beobachtungsstudie wurde etwa festgestellt, dass 70 % der Long- COVID-19 Patient*innen auch noch 4 Monate nach der akuten Infektion Beeinträchtigungen an einem oder mehreren Organen aufweisen (Dennis et al., 2021). Eine ein Jahr später durchgeführte Folgeuntersuchung desselben Forschungsteams kam zu dem Ergebnis, dass bei 59% der Proband*innen nach wie vor eine Organbeeinträchtigung vorliegt (Dennis et al. 2023). Diese Organschäden, die Long- COVID-19- Patient*innen erleiden, scheinen also dauerhaft zu sein. Die tatsächlichen Langzeitfolgen davon sind bisher noch unbekannt (Davis et al., 2023). Im Folgenden werden die oben beschriebenen COVID- 19- Symptome unterschiedlichen Organsystemen zugeteilt und einige Folgeschäden beschrieben, die sie möglicherweise verursachen.

1.4.1 Folgeschäden in der Lunge

In einem Artikel von Ebner et al. (2021) wird beschrieben, dass nach COVID-19 Infektionen bei manchen Proband*innen unterschiedliche Veränderungen in der Lunge mittels radiologischer Untersuchungen festgestellt werden konnten. Diese können zu verschiedenen pulmonalen Folgeerscheinungen führen (Spagnolo et al., 2020). Typische respiratorische Symptome, die bei Long- COVID- 19 Betroffenen auftreten, sind etwa Husten oder Atemnot (Dyspnoe) (Carfi et al., 2020). Besonders nach schweren Verläufen kann es laut mehreren Studien auch noch nach Monaten zu Problemen mit der Sauerstoffaufnahmefähigkeit kommen (Zhao et al., 2020; Bellan et al. 2021; Guler et al., 2021).

Aufgrund der Relevanz für diese Arbeit wird im Folgenden kurz auf weitere Studienergebnisse zum Thema der Dyspnoe eingegangen. Eine Studie berichtet unter anderem davon, dass etwa die Hälfte aller hospitalisierten Patient*innen nach drei Monaten noch immer unter anhaltender Dyspnoe bei Anstrengung leiden. Dies könne auf

Organschäden von Lunge, Herz und Gefäßen zurückgeführt werden (Lerum et al., 2021). Aber auch nicht- hospitalisierte Personen, welche keine derartigen Folgeschäden davongetragen haben, sind davon betroffen (Wirth & Scheibenbogen, 2022). Mehrere Studien berichten nach kardiopulmonalen Belastungstests bei Long- COVID- 19 Betroffenen, die nur an einer leichten akuten Infektion erkrankt waren, von Hyperventilation während des Trainings. Es konnten weder Anomalien in den Blutgasen oder anderen pulmonalen oder kardiovaskulären Parametern festgestellt werden (Aparisi et al., 2021; Mancini et al., 2021; Motiejunaite et al., 2021). Vermutet wird eine übermäßige Stimulation des Atmungszentrums im Hirnstamm, wodurch das Gefühl der Atemnot ausgelöst wird (Motiejunaite et al., 2021). Aparisi et al. (2021) schreiben außerdem davon, dass Proband*innen mit anhaltender Dyspnoe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere VO₂max aufweisen. Auch eine weitere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Long- COVID- Patient*innen, die von Dyspnoe betroffen sind, signifikant schlechtere VO₂max- Werte erreichen als gesunde Personen (Frizzelli et al., 2022).

1.4.2 Kardiovaskuläre Folgeschäden

Die akuten kardiovaskulären Komplikationen einer COVID- 19 Infektion sind mittlerweile gut erforscht. Zu den Häufigsten zählen dabei die Myokardverletzung, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und das akute Koronarsyndrom. Derartige Erkrankungen können zu langwierigen Folgeerscheinungen führen, die eine andauernde kardiovaskuläre Versorgung erfordern können (Tobler et al., 2022). Laut einer Studie sind Personen, die schwer an COVID- 19 erkrankt waren, zwischen 30 Tagen und 12 Monaten danach mit einer bis zu 50- prozentig größeren Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Folgeerscheinungen wie Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, ischämischen Herzkrankheiten oder thrombotischen Störungen betroffen. Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei nicht- hospitalisierten Personen gemacht werden (Xie et al., 2022). Eine Untersuchung, bei der eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (cMRT) durchgeführt wurde, hat bei 60% der Patient*innen, die im Mittel 71 Tage zuvor akut mit COVID-19 infiziert waren, eine anhaltende Myokardentzündung diagnostiziert. Die Prävalenz dafür war dabei unabhängig von Vorerkrankungen und dem Schweregrad der akuten Erkrankung (Puntmann et al., 2020). Eine weitere Kohortenstudie berichtet bei Post- COVID- 19- Patient*innen von signifikant mehr Diabetesfällen und Herz- Kreislauferkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ayoubkhani et al., 2021). Der wahrscheinlichste Grund für SARS- CoV-2- bedingten Myokardschäden ist ein sogenannter Zytokinsturm. Hierbei führen proinflammatorische Zytokine, die von angeborenen und adaptiven Immunzellen freigesetzt werden, zu einer übertriebenen und unregulierten

Antwort des Immunsystems. Dadurch könne es unter anderem zu einer Entzündung des Myokards kommen (Siripanthong et al., 2022).

Während einer akuten COVID-19- Infektion kann es auch zu Gerinnungsstörungen in verschiedenen Organen kommen, weshalb bei schwer erkrankten Personen antithrombotische Medikamente eingesetzt werden (Levi et al., 2020). Die Inzidenz thrombotischer Ereignisse liegt, laut einer Studie, bei Patient*innen, die 30 Tage zuvor aus dem Krankenhaus entlassen wurden, in etwa bei 2,5% (Patell et al., 2020). Eine weitere Untersuchung deutet darauf hin, dass die vaskuläre Endothelfunktion durch SARS- CoV-2 geschädigt wird (Mejia- Renteria et al., 2021). Darüber hinaus ergab eine Querschnittsanalyse, dass bei COVID-19 Patient*innen drei bis vier Wochen nach der Infektion die arterielle Steifigkeit erhöht sein kann (Szeghy et al., 2022). All dies kann zu einer „Long- COVID- Thrombose“ führen (Jing et al., 2022).

1.4.3 Cardiopulmonales- Exercise- Testing (CPET) nach COVID 19

Wie bereits erwähnt, kann es in Folge einer COVID-19 Erkrankung zu Atembeschwerden und einer verminderten VO₂max kommen (Frizelli et al., 2022). Gründe dafür können sowohl im pulmonalen System, im kardiovaskulären System sowie in der peripheren Muskulatur vermutet werden (Schwendinger et al., 2023). Zu jedem der drei Systeme wird folgend ein kurzer Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung gegeben.

Eine mögliche Erklärung für Atembeschwerden und eine verringerte VO₂max bei zuvor schwer erkrankten, hospitalisierten COVID-19- Patient*innen liefert eine Metaanalyse von Long et al. (2021). Diese berichtet bei mehreren Studien in Folge von Lungenfunktionstests von einer beeinträchtigten Diffusionskapazität (DLCO), was nach Zavorsky& Smoliga (2017) zu einer niedrigeren VO₂max beitragen könnte. Diese Ergebnisse werden auch von einer weiteren Metaanalyse gestützt (Torres et al., 2021). Darüber hinaus fanden mehrere Studien eine erhöhte Prävalenz für Beatmungsineffizienz bei zuvor hospitalisierten COVID-19- Patient*innen. Schwendinger et al. (2023) vermuten dahinter eine gestörte pulmonale Endothelfunktion. Dies führt zu einer geringeren Effizienz des Gasaustauschs, was zu einem höheren Beatmungsbedarf führen kann (Weatherald et al., 2021). Mehrere Studien berichten über eine anhaltende Ineffizienz der Beatmung bei COVID-19- Überlebenden (Debeaumont et al., 2021; Dorelli et al., 2021; Motiejunaite et al., 2021). Darüber hinaus wird bei Patient*innen, die sich von COVID-19 erholt haben, von einer übertriebenen Hyperventilationsreaktion während des Trainings berichtet, obwohl diese unter Berücksichtigung der metabolischen Bedürfnisse und der mechanischen Belastung für den Körper unangemessen sei (Motiejunaite et al., 2021; Singh et al., 2022). Es wurde bereits vor COVID-19 vermutet, dass dafür eine Anomalie des Atemzentrums nach einer

Lungeninfektion verantwortlich sein könnte, bei der das Atemzentrum übermäßig stimuliert wird (Jack et al., 2003; Motiejunaite et al., 2021).

Auch das Herz- Kreislauf- System kann Auswirkungen auf die VO₂max und die Atembeschwerden haben. Es ist unter anderem für die Versorgung der arbeitenden Muskulatur mit sauerstoffreichem Blut verantwortlich (Wassermann, 1988). Schwendinger et al. (2023) kommen in ihrer Metaanalyse zu keinem klaren Ergebnis, was den Einfluss der Herz- Kreislaufsystem auf die VO₂max betrifft. Dafür gebe es zu viele widersprüchliche Studienergebnisse. In den ersten Monaten nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 scheint es zwar Hinweise auf eine eingeschränkte Herzfunktion zu geben, welche eine verminderten VO₂max begründen könnte, allerdings deute die Literatur vielmehr auf die Peripherie als Hauptursache hin (Schwendinger et al., 2023).

Da laut einer Metaanalyse nach Durchführung eines CPET keine größeren pulmonalen oder kardialen Einschränkungen nachgewiesen werden konnten, wird von einer zentralen Bedeutung der Peripherie (Gefäßsystem und Muskulatur) für eine verminderte VO₂max bei COVID-19- beeinträchtigten Patient*innen ausgegangen (Schwendinger et al., 2023). Vermutet wird, dass sowohl COVID-19-Folgen als auch Inaktivitäts- bedingte Veränderungen zu mitochondrialer Dysfunktion, reduzierter mitochondrialer Biogenese sowie einer verringerten Muskelsynthese führen (Piotrowicz et al., 2021). Dies könne zu einer verringerten VO₂max sowie zu einer Belastungsintoleranz führen (Schwendinger et al., 2023).

Es gilt auch in Zukunft weitere Untersuchungen in den eben beschriebenen Systemen durchzuführen, um ein breiteres Verständnis für die Ursachen von verringerten VO₂max- Leistungen und Atembeschwerden nach COVID-19 aufzubauen. Besonders für die Diagnose und anschließende Behandlungsüberlegungen ist das CPET deshalb von großer Bedeutung (Schwendinger et al., 2023).

1.4.4 Neurologische Folgeschäden

Auch von neurologischen Schäden, ausgelöst durch COVID-19, wird bereits in mehreren Studien berichtet (Elizalde- Diaz et al., 2022; Miners et al., 2020). Als mögliche Gründe für COVID- 19 bedingte neurologische Schäden werden in der Literatur unter anderem Blutgefäßschäden, eine gestörte Sauerstoffversorgung, eine virale Infiltration in das zentrale Nervensystem oder durch inflammatorische Zytokine verursachte Zellschädigungen vermutet (Troyer et al., 2020; Østergaard, 2021). Dadurch können unterschiedliche Symptome wie Stimmungsschwankungen, Schwindel, Gedächtnisverlust etc., entstehen. Derartige Symptome werden bei Long- COVID-19- Patient*innen noch Monate nach der akuten Infektion beobachtet (Nordvig et al., 2021).

Eine ähnliche Symptomatik tritt auch bei Personen auf, die von myalgischer Enzephalomyelitis oder auch chronischen Fatigue- Syndrom (ME/ CFS) genannt, betroffen sind (Bornstein et al. 2022). Auch Subkoehewa et al. (2022) berichten von einigen pathologischen Beobachtungen von Post- COVID- 19- Erkrankungen bzw. Symptomen, die auch bei CFS- Patient*innen beobachtet werden können. Einige Long- COVID-19 Patient*innen erfüllen sogar die Falldefinition von ME/ CFS (Jason & Dorri, 2023). Eine Studie von Jason & Islam (2022) mit 359 Patient*innen kommt etwa zu dem Ergebnis, dass 49% dieser Long- COVID-19- Betroffenen die ME/ CFS- Kriterien erfüllen. Eine weitere Untersuchung gelangt mit 43% zu einem ähnlichen Ergebnis (Bonilla et al. 2022). Bei Twomey et al. (2022) waren es sogar 58,7% der Long- COVID Betroffenen, die auch die Kriterien für ME/ CFS erfüllen. Bei der Studie von González-Hermosillo et al. (2021) wurden die Kriterien allerdings nur von 13% der Long- COVID-19- Stichprobe erfüllt. Sie bildet jedoch die Ausnahme, da auch bei Jason & Dorri (2023) 58% der Proband*innen den Kriterien für ME/ CFS gerecht werden. Darüber hinaus wurde bei dieser Studie festgestellt, dass nur 71% der Teilnehmer*innen, die angaben, an ME/ CFS zu leiden, auch wirklich die Kriterien dafür erfüllen. 40% von denen, die nicht angaben ME/ CFS zu haben, haben hingegen trotzdem die Kriterien für die Krankheit erfüllt. Eine Querschnittsstudie hat zudem gezeigt, dass 95% der Personen mit ME/ CFS nicht wissen, dass sie daran erkrankt sind (Jason et al., 2020).

Diese Ergebnisse zeigen, dass es nicht reicht die Personen nur danach zu fragen, ob sie ME/ CFS haben, da die meisten nicht wissen, welche Symptome in einer ME/ CFS- Falldefinition enthalten sind (Jason & Dorri, 2023). Vielmehr sollte ein fundiertes Instrument wie der DePaul Symptom Questionnaire (DSQ), mit guter Reliabilität und Validität zur zuverlässigen Bestimmung verwendet werden (Jason & Sunnquist, 2018). Ansonsten kann dies für ME/CFS- Patient*innen, die nichts von ihrer Krankheit wissen, zu Problemen bei sportlichen Rehabilitationsmaßnahmen führen (siehe weiter unten). Auswertungen von Befunden bei ME/ CFS zeigen eine abgeschwächte Funktion der natürlichen Killerzellen, T- Zell- Erschöpfung und T- Zell- Anomalien (Brenu et al., 2012; Morris et al., 2014). Auch eine signifikante Abnahme der Verformbarkeit von roten Blutkörperchen (Saha et al., 2018) und weitere Anomalien wie eine Belastungsintoleranz, beeinträchtigter Sauerstoffverbrauch sowie eine geringere anaerobe Schwelle werden in der Literatur erwähnt (Keller et al., 2014). Darüber hinaus wurden veränderte neurologische Funktionen wie Neuroinflammation beobachtet (Bateman et al., 2021).

Als Auslöser für ME/ CFS werden in der Literatur sowohl bakterielle als auch virale Infektionen angeführt (Gerwyn & Maes, 2017; Marmion et al., 2009). Häufig wird in diesem Zusammenhang auch das Epstein- Barr- Virus (EBV) erwähnt (Straus et al., 1985). Typisch

klinische Symptome für ME/ CFS sind etwa Unwohlsein nach Anstrengung, starke Müdigkeit, Fieber, Schlafprobleme und kognitive Störungen (Bornstein et al. 2022; Jason& Dorri, 2022). Die Diagnostik wird mittels symptomspezifischer Fallkriterien durchgeführt (Carruthers et al., 2011; Carruthers et al., 2003; Fukuda et al., 1994). Folgende Grafik von Coscia et al. (2023) soll die Ähnlichkeiten zwischen ME/ CFS und Long- COVID- 19 aufzeigen. Außerdem zeigt sie mögliche Mechanismen, die an der Entstehung von ME/ CFS und Long- COVID-19 beteiligt sind und zeigt auf, dass körperliche Aktivität bei der Behandlung von Long- COVID von Vorteil sein kann, während dies bei ME/ CFS eher mit Vorsicht betrachtet werden sollte. Weitere Erläuterungen dazu folgen weiter unten.

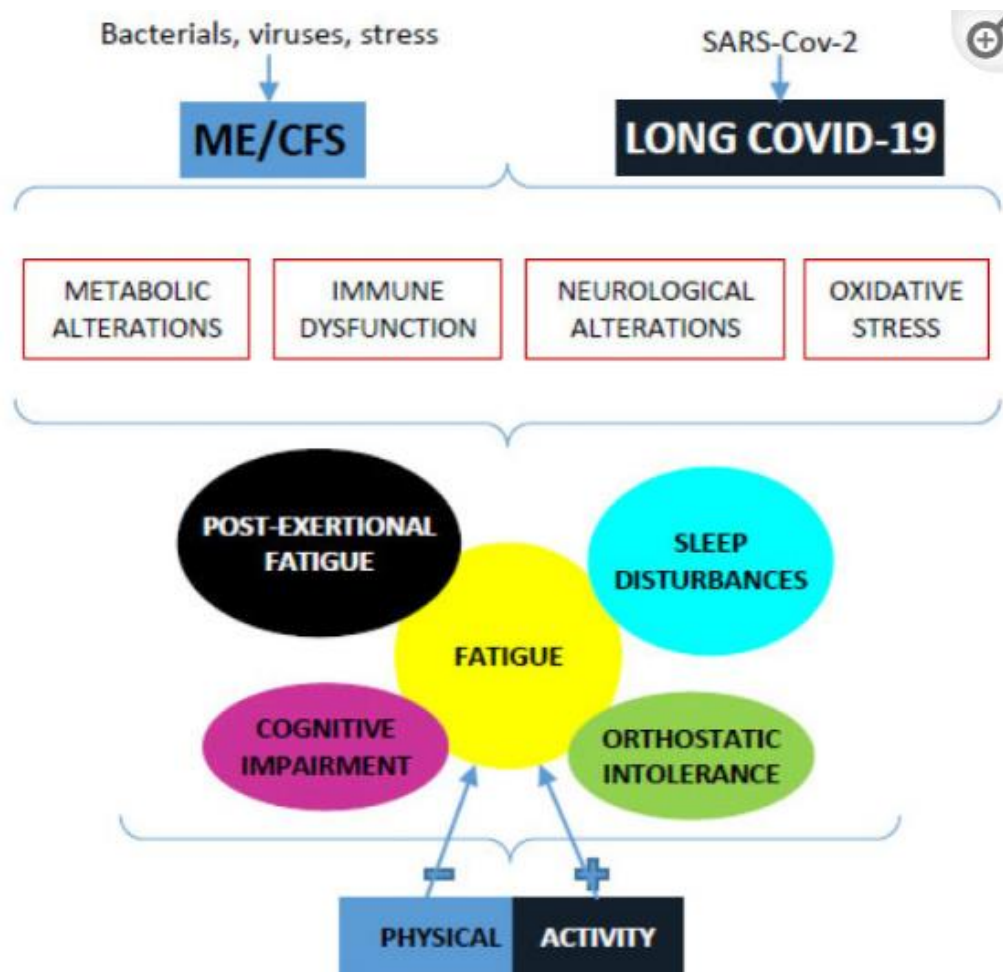


Abb.1: Ähnlichkeiten CFS/ ME und Long- COVID- 19 (Coscia et al., 2023).

Die von Cosica et al. (2023) dargestellten, negativen Effekte von sportlicher Betätigung bei ME/ CFS- Patient*innen, werden auch von weiteren Studien bestätigt. Diese haben gezeigt, dass bestehende Symptome durch diverse Stressoren verschlimmert werden können (Ghali et al., 2021; Poenaru et al., 2021). Dieser Zustand, bei dem es sich um eine abnormale Reaktion (z.B. unverhältnismäßiger Verlust körperlicher und geistiger Ausdauer)

nach körperlicher, kognitiver oder emotionaler Anstrengung handelt, wird auch als Post-Stress Malaise (PEM) bezeichnet (Cotler et al. 2018). Von ME/ CFS- betroffenen Personen ist es häufig nicht einmal möglich, selbst sehr leicht belastende Übungen durchzuführen (Cosica et al., 2018).

Deshalb wurde in den letzten Jahren versucht dieses Problem mithilfe von Bewegungstherapien in den Griff zu bekommen (Coscia et al., 2018). Mittlerweile steht jedoch fest, dass konventionelle Trainingsmaßnahmen für ME/ CFS Patient*innen schädlich sein können und deshalb vermieden werden sollten (Décary et al., 2021). Eine große Querschnittsbefragung hat gezeigt, dass eine abgestufte Bewegungstherapie bei 54-74% der ME/ CFS- Betroffenen negative Auswirkungen nach sich zog, während „pacing“ bei 44- 82% der Befragten als wirksame Strategie empfunden wurde. Eine kognitive Verhaltenstherapie war nur für einen kleinen Prozentsatz der Patient*innen von Nutzen (8-35%) (Geragthy et al. 2019). Das eben erwähnte „pacing“ kann auch als vorausschauendes Energiemanagement bezeichnet werden. Dabei gilt es die, durch die Krankheit aufgezeigten Belastungsgrenzen nicht zu überschreiten, genügend Ruhephasen bzw. Schlaf einzuplanen sowie physische und kognitive Aktivitäten nur so weit zu steigern, dass es bei den Patient*innen zu keiner PEM kommt (Renz- Polster& Scheibenbogen, 2022). Ergebnisse wie diese zeigen, dass sportliche Trainingsinterventionen keinesfalls mit ME/ CFS- Patient*innen durchgeführt werden sollten. Vielmehr gilt es diese Personen beim täglichen Energiemanagement zu unterstützen und die Belastungen mit großer Vorsicht durchzuführen (Besnier et al., 2022). Generell gibt es aufgrund der heterogenen Ursachen und der unklaren molekularen Mechanismen für diese Krankheit bisher keine gezielte Behandlung. Durch „pacing“ können die Symptome jedoch zumindest gelindert und eine bessere Lebensqualität ermöglicht werden (Geragthy et al. 2019).

1.4.5 Gastrointestinale Folgeschäden

Magen- Darm- Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Bauchschmerzen können durch eine akute SARS- CoV-2- Infektion ausgelöst werden (Gupta et al., 2020). Eine Metaanalyse von 47 Studien hat ergeben, dass etwa 10% der akut Erkrankten gastrointestinale Symptome aufweisen (Sultan et al., 2020). Auch bei Long- COVID- 19- Patient*innen wird von Magen- Darm- Manifestationen berichtet. Wie hoch die Prävalenz dabei ist, ist allerdings noch nicht wirklich geklärt (Meringer& Mehandru, 2022). In ihrer Kohortenstudie mit 1783 Proband*innen, die seit sechs Monaten von COVID-19 genesen waren, berichten Blackett et al. (2022) von 220 Personen (29%), die über Magen- Darm- Symptome klagten. Am häufigsten wurde Sodbrennen berichtet (16%), gefolgt von Verstopfung (11%) Durchfall (10%), Bauchschmerzen (9%) und Übelkeit bzw. Erbrechen (7%). Wie auch in anderen Organsystemen wird bei gastrointestinalen Schäden in Folge

einer COVID-19- Infektion ebenfalls von einer multifaktoriellen Pathophysiologie ausgegangen (Gupta et al., 2020). Es könnte sowohl eine direkte Schädigung bzw. Entzündung des Darmgewebes durch COVID-19 als auch eine virusinduzierte Veränderung der Darmflora (Dysbiose) für die Symptome verantwortlich sein (Afrisham et al., 2023; Gupta et al., 2020).

1.4.6 Psychische Folgeschäden

In Folge einer COVID-19- Infektion werden in der Literatur diverse psychopathologische Implikationen, wie Verwirrtheit, Delirium, Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen beschrieben (Rogers et al., 2020). Am häufigsten werden bei Long-COVID-19 depressive Symptome, Angstzustände und kognitive Beeinträchtigungen als neuropsychiatrische Langzeitfolgen beobachtet (Khraisat et al., 2022). Im Folgenden wird hauptsächlich auf die depressiven Symptome eingegangen, da viele der restlichen psychologischen Symptome, wie eingeschränkte neurokognitive Funktionen, oder Schlafstörungen damit einhergehen (Mazza et al., 2022).

Bei Nachbeobachtungen von zuvor akut SARS- CoV- 2- infizierten Personen, berichten mehrere Studien von einer klinisch signifikanten depressiven Psychopathologie bei 20- 40% der Patient*innen. Die Ergebnisse dazu schwanken allerdings stark (Khraisat et al., 2022; Liu et al., 2021; Mazza et al., 2020; Mazza et al., 2021). Die negativen Auswirkungen auf den Alltag der Betroffenen kennzeichnen sich durch schlechte neurologische Funktion, Schlafstörungen, erhöhte Müdigkeit, vermindertes Interesse und kognitive Beeinträchtigungen (Mazza et al., 2022). Subgruppenanalysen haben ergeben, dass die Prävalenz für depressive Symptome nach einer COVID- 19- Infektion wahrscheinlich bei Frauen (46-50%) höher ist als bei Männern (32-39%) (Liu et al., 2021). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass sich mit einer schwereren COVID-19- Erkrankung auch die Wahrscheinlichkeit für depressive Symptome erhöht (Deng et al., 2021). Auch Dong et al. (2021) berichten in ihrer Metaanalyse von einem höheren Anteil depressiver Symptome bei schwer erkrankten Patient*innen als bei weniger stark Betroffenen. Die durch eine Covid-19- Infektion ausgelöste immun- inflammatorische Reaktion führt zu erhöhten Entzündungswerten im Körper (Mazza et al., 2022). Verschiedene periphere Entzündungsmarker erhöhen laut Cheng et al. (2018) die Durchlässigkeit der Blut- Hirn-Schranke (BHS) und ermöglichen so ein Eindringen von Mikroorganismen und anderen Entzündungsmediatoren ins Gehirn. Zytokine können im Gehirn zu Veränderungen auf neuronaler Ebene führen, die das limbische System beeinträchtigen und so zur Symptomatik einer Depression beitragen (Halaris, 2019). Darüber hinaus sind damit auch Veränderungen bei Neurotransmittern, Mikroglia und oxidativem Stress verbunden, die alle ebenfalls einen Einfluss auf depressive Symptome haben können (Benedetti et al., 2020;

Mazza et al., 2022; Najjar et al., 2013). Neben einer direkten Auswirkung einer SARS- CoV- 2- Infektionen können auch psychische Stressoren, die durch eine COVID-19- Infektion verursacht werden, depressive Symptome mitverursachen. Dazu zählen soziale Isolation (Quarantäne), Ungewissheit über die Zukunft, häufiger Medienkontakt und Schuldgefühle (Guo et al., 2020). Infizierte Personen berichten in Folge der Quarantäne über erhöhte psychische Belastung (Xin et al., 2020).

Mazza et al. (2022) fassen die Ergebnisse der Literatur so zusammen, dass depressive Symptome sowohl direkt durch das eine SARS- CoV- 2- Infektion als auch durch COVID- 19- bedingte psychische Stressoren erklärt werden können.

1.5 Mögliche Rehabilitationsmaßnahmen

Wie bereits ersichtlich, handelt es sich bei Long- COVID- 19 um ein komplexes Krankheitsbild. Es kann die körperliche Aktivität und damit auch die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken (Hausotter, 2022). Bisher gibt es allerdings noch keine gesicherten Erkenntnisse, was die beste Behandlung des Long- COVID- Syndroms betrifft. Zwar gibt es bereits Medikamente, die gegen einzelne Symptome des Long- COVID- 19 – Syndroms hilfreich sein können, ein Medikament speziell für Long- COVID- 19 gibt es allerdings noch nicht. Es wird vermutet, dass entzündungshemmende Medikamente hilfreich sein könnten, da es bei Long- COVID- 19 zu einem chronischen Entzündungszustand durch proinflammatorische Zytokine kommt. Gesicherte Aussagen dazu können aber noch nicht getroffen werden. Zur Entwicklung eines spezifischen Medikaments sind noch einige Jahre an Forschung nötig (Jarrott et al., 2022). Deshalb ist die Forschung vor allem auf Rehabilitationsprogramme für Long- Covid- Patient*innen konzentriert.

Es wird empfohlen, möglichst rasch nach der akuten Infektion mit den Rehabilitationsmaßnahmen zu beginnen (Stam et al., 2020). Allerdings spielt dabei auch die Schwere der Erkrankung eine Rolle. Hospitalisierte Patient*innen, die irreversible Lungenschäden erlitten haben, sind demnach nicht für frühzeitige Rehabilitationsmaßnahmen geeignet (Kiekens et al., 2020). Aufgrund der unterschiedlichen Folgeschäden sollte das Rehabilitationsprogramm bei zuvor schwer erkrankten Patient*innen individuell und spezifisch auf deren Probleme angepasst werden (Wang et al., 2020). Generell wird in der Literatur vor allem eine kardiopulmonale Rehabilitation bei chronischen Lungen- und Herzkreislauferkrankungen empfohlen (Besnier et al., 2022; Rochester et al., 2015; Spruit et al., 2013). Bei einer klinischen Pilotstudie von Hockele et al. (2022) wurde etwa beobachtet, ob sich ein pulmonales und funktionelles Rehabilitationsprogramm, bestehend aus inspiratorischen Muskeltrainingsübungen (IMT), Aerobic- Übungen und peripheren Muskelkräftigungsübungen bei Post- COVID- 19

Patient*innen positiv auf deren Lungenfunktion, Atemmuskelkraft, Handgriffkraft und ihre Lebensqualität auswirkt. Die Ergebnisse einer weiteren Studie legen nahe, dass sich IMT positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt. Demzufolge verbessert IMT nicht nur die Kraft der Atemmuskulatur, sondern trägt auch zu einer besseren aeroben Fitness und einem moderaten körperlichen Aktivitätsniveau bei (McNarry et al., 2022). Darüber hinaus zeigt die Studie von McNarry et al., dass nach acht- wöchigem IMT auch die Belastungstoleranz der Proband*innen gesteigert werden konnte. Nopp et al. (2022) bestätigen diese Ergebnisse mit ihrer Untersuchung. Sie konnten nach einem sechs- wöchigen pulmonalen Rehabilitationsprogramm Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, der körperlichen Funktionalität, der Dyspnoe und der Müdigkeit bei Long- COVID- 19 Patient*innen nachweisen. Bezüglich der Dyspnoe zeigt auch weitere Literatur, dass pulmonale Rehabilitationsprogramme generell Erfolge bei der Behandlung erzielen können (Higashimoto et al., 2020; Haukeland- Parker et al., 2021). Beim IMT wird mit einem eingeschränkten Luftstrom gearbeitet, sodass es in der Atemmuskulatur zu einer Hypertrophie- Reaktion kommt, ähnliche wie das beim Krafttraining in der peripheren Muskulatur der Fall ist (Enright et al., 2006). Positive Effekte auf die zerebrale Gesundheit und die kognitiven Funktionen, welche ebenfalls häufig bei Long-COVID- 19 Betroffenen auftreten, können bisher nicht berichtet werden (Besnier et al., 2022).

Bezüglich der Behandlung depressiver Symptomatiken in Folge einer COVID-19- Infektion gibt es bisher nur wenige Studien, die sich etwa mit der Wirkung pharmakologischer Interventionen beschäftigen (Mazza et al., 2022). Eine der ersten Studien dazu hat gezeigt, dass die Verabreichung von Antidepressiva wirksam ist, auch wenn es sich dabei um depressive Symptome handelt, die durch COVID- 19 ausgelöst wurden (Mazza et al., 2022)

1.5.1 Sport als Rehabilitationsmaßnahme

Sport bzw. regelmäßige körperliche Aktivität wird bereits viele Jahre als Rehabilitationsmaßnahme nach diversen Krankheiten angewandt. Es wird nicht nur das Risiko systemischer Entzündungen gesenkt, sondern auch die kardiorespiratorische Gesundheit sowie die Muskulatur gestärkt. All das trägt zur Linderung von Symptomen verschiedener akuter und chronischer Krankheiten bei (Piercy et al., 2018; Bull et al., 2020). Ob sich körperliche Aktivität auch derart positiv nach einer COVID- 19 Infektion auswirkt, muss allerdings erst noch erforscht werden (da Silveira et al., 2021). Studien mit gezielten Trainingsinterventionen sind bisher nur wenige vorhanden.

Tatibian et al. (2022) haben eine der ersten Studien zu diesem Thema durchgeführt. Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) haben sie die direkten Auswirkungen einer achtwöchigen Trainingsintervention auf biochemische und hämatologische Marker untersucht, die mit dem Schweregrad von COVID- 19 Symptomen

in Verbindung gebracht werden. Dafür wurden die Proband*innen in vier Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe die mit mittlerer Intensität trainierte (MICT), eine Gruppe die reines Widerstandstraining (RT) durchführte, eine Gruppe, die kombiniertes Aerobic- und Widerstandstraining (CET) absolvierte und eine Kontrollgruppe. In allen Gruppen konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe positive Effekte bei den biochemischen Markern, wie etwa beim CK- Spiegel, der LDH oder dem Harnstoffspiegel nachgewiesen werden, was laut Tatribian et al. (2022) zu einer beschleunigten und verbesserten Genesung der Betroffenen geführt hat. Vor allem die CET- Gruppe hob sich dabei nochmals signifikant von der MICT- und der RT- Gruppe ab. Eine andere Erhebung untersuchte die Auswirkungen eines achtwöchiges Trainingsprogramm mit geführtem Widerstands- und Ausdauertraining bei nicht-hospitalisierten Long- COVID- 19- Betroffenen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die in diesen acht Wochen ausschließlich den Empfehlungen der WHO zur selbstständigen Rehabilitation folgte. Sowohl bei der mentalen Gesundheit als auch bei der körperlichen Fitness und Gesundheit der Versuchsgruppe konnten signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden (Jimeno- Almazan et al., 2022). Auch Compagno et al. (2022) erzielten mit ihrer Interventionsstudie positive Effekte bezüglich der Symptomatik und der körperlichen Verfassung der Proband*innen. Long-COVID-19 Betroffene führten dabei ein mehrwöchiges multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm (MDR) durch. Das MDR bestand dabei aus einem physischen Trainingsprogramm und einer psychologischen Betreuung. Das Trainingsprogramm, bestehend aus Kraft- und Ausdauertraining, führte bei allen angegebenen Symptomen zu einer signifikanten Abnahme. Weiters konnte auch eine signifikante Verbesserung der VO₂max nachgewiesen werden. Weitere Studien zu diesem Thema befinden sich noch in der Erhebungsphase (Morrow et al., 2022).

All diese Ergebnisse und Hypothesen benötigen allerdings weiterer Forschung, um gesicherte Aussagen treffen zu können. In der Literatur wird mehrmals betont, welch große Relevanz regelmäßiges Training bzw. sportliche Aktivität bei der Behandlung von Long-COVID- 19 haben könnte (Besnier et al., 2022; Jimeno- Almazan et al., 2022; Rooney et al., 2020). Aufgrund des oben dargelegten Forschungsstandes kann abschließend die Hypothese aufgestellt werden, dass sich ein Trainingsprogramm (Kraft- und/ oder Ausdauertraining) positiv auf die Minderung der Long- COVID- spezifischen Symptome bei betroffenen Personen auswirkt.

1.6 Sport als Präventionsmaßnahme

Es herrscht Konsens darüber, dass regelmäßige sportliche Betätigung die Funktion des Immunsystems verbessert und dass vor allem aktive Personen ein geringeres Risiko haben schwerer an Virusinfektionen zu erkranken (Burtscher et al., 2021; da Silveira et al., 2021; Nieman & Wentz, 2019). Auch die Effektivität von sportlicher Betätigung für die

Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und die positive Auswirkung bezüglich der Symptome bei Angst- und Schlafstörungen sowie bei Depressionen konnten bereits nachgewiesen werden (Caponnetto et al., 2021). Darüber hinaus senkt körperliche Aktivität das Risiko systematischer Entzündungen und verbessert die kardiorespiratorische Gesundheit (Piercy et al., 2018; Bull et al. 2020). Eine erhöhte körperliche Aktivität verringert laut de Souza et al. (2021) außerdem die Wahrscheinlichkeit im Zuge einer COVID- 19- Erkrankung im Krankenhaus behandelt werden zu müssen. Auch eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit ist laut einer Studie mit einer 13% geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden, in Folge einer COVID-19- Infektion ins Krankenhaus eingeliefert zu werden (Brawner et al., 2021). Zwar wird die körperliche Leistungsfähigkeit auch durch Faktoren wie Genetik, Alter und chronische Erkrankungen beeinflusst. Das Ausmaß der täglichen Bewegung stellt nichtsdestotrotz einen wesentlichen Faktor für das Maß des Infektionsrisikos dar. Vor allem aerobes Training mit mäßiger Intensität hat die Immunfunktion, verglichen mit sitzendem Verhalten, verbessert. Mehrfache hochintensive Trainingseinheiten haben wiederum die Immunfunktion beeinträchtigt (Niemann& Wentz, 2019). Folgende Grafik soll aufzeigen, wie das Immunsystem durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann und welche Rolle sportliche Aktivität bei der Stärkung bzw. Schwächung dessen spielt:

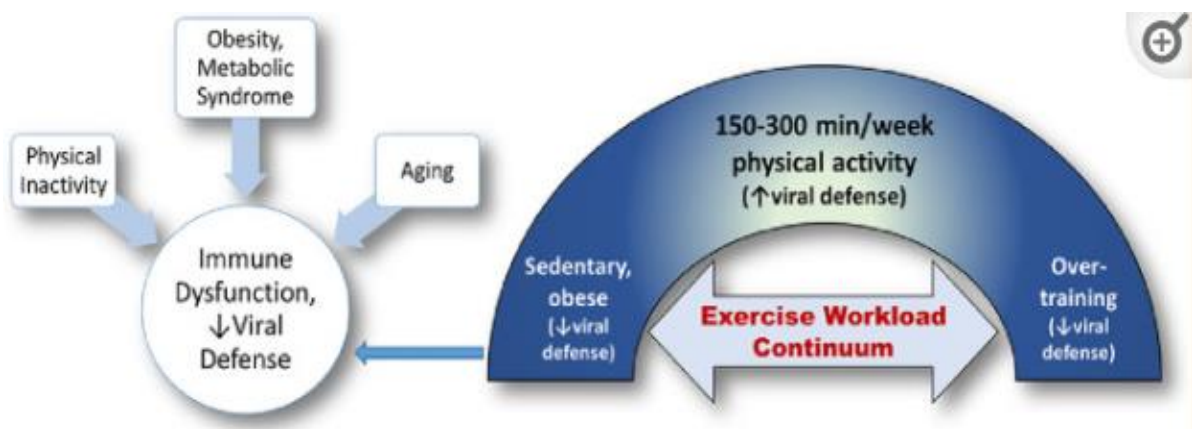


Abb. 2: Einfluss von Sport auf Infektionsrisiko (Niemann, 2020.).

Es kann also zusammengefasst werden, dass regelmäßige sportliche Betätigung mit moderater Intensität die Immunfunktion unterstützt und somit zu einem geringeren Risiko beiträgt, an (Long-) COVID-19 zu erkranken (Brawner et al., 2021).

1.7 Forschungsfragen

Wie bereits oben erwähnt gibt es bislang wenig Evidenz zur Auswirkung eines gezielten Trainingsinterventionsprogramms auf die Genesung von Long- COVID- Patient*innen. Deshalb benötigt es weiterer Forschung in diesem Bereich. Folgende Forschungsfragen sollen daher im Zuge dieser Arbeit beantwortet werden:

- **1. Forschungsfrage:** Wirken sich Atembeschwerden als Long Covid- spezifisches Symptom auf die VO₂max im Speziellen aus?
- **2. Forschungsfrage:** Wie wirkt sich eine 12- wöchige Trainingsintervention (Ausdauer und Concurrent) auf die Anzahl der erlebten Covid- 19 spezifischen Symptome aus?

2. Methodik

Die Datenerhebung für diese Arbeit wurde im Rahmen eines größeren Forschungsprojekts am Institut für Sportwissenschaft und Universitätssport (Abteilung für Ernährung, Bewegung und Gesundheit) durchgeführt. Die für diese Studie relevante Methodik wird im Folgenden beschrieben.

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum von zwölf Wochen wird eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie mit zwei Interventionsgruppen (AD- Ausdauertraining und CT- Concurrent Training) und einer Kontrollgruppe (KG) durchgeführt. Die erste Forschungsfrage soll anhand der Querschnittsdaten der Dyspnoe-Skala und der VO₂max zum Zeitpunkt T₀ untersucht werden. Für die zweite Forschungsfrage werden die Anzahl sowie der Schweregrad der auftretenden Long- COVID- 19- spezifischen Symptome über den zeitlichen Verlauf hinweg (T₀ vs. T₂) untersucht. Durch diese zwei unterschiedlichen Forschungsfragen ergeben sich auch zwei verschiedene Forschungsdesigns bzw. Stichproben. Für die erste Forschungsfrage werden die Daten aller Proband*innen verwendet, die an den Eingangstestungen teilgenommen haben. Mit diesen wird dann eine Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt T₀ durchgeführt. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Teilnehmer*innen die Intervention über die gesamte Dauer absolviert haben oder nicht. Bei der zweiten Forschungsfrage setzt sich die Stichprobe hingegen nur aus jenen Proband*innen zusammen, die auch das 12- wöchige Trainingsprogramm erfolgreich abgeschlossen haben. Jene Personen, die aus diversen Gründen nicht an der gesamten Intervention teilnehmen konnten (Dropouts), wurden für die zweite Forschungsfrage nicht berücksichtigt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 80 Jahren und persönliche Einwilligungsfähigkeit
- Vorlage einer via PCR bestätigten Infektion mit SARS-CoV-2, die mindestens zwölf Wochen zurück liegt
- Mindestens ein existierendes und anhaltendes Long COVID-19 spezifisches Symptom, das keiner anderen Krankheitsdiagnose zuzuschreiben ist. Folgende Symptome sind im Kontext dieser Studie relevant: Ermüdung, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Atembeschwerden, Muskel- und Gelenksschmerzen, Kopfschmerzen, kognitive Einschränkungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Angstzustände
- Keine Kontraindikationen gegen körperliche Belastung

Ausschlusskriterien:

- Hospitalisierung aufgrund einer Infektion mit SARS-CoV-2
- Kontraindikationen gegen körperliche Belastung entsprechend der Richtlinien des ACSM (American College of Sports Medicine)
- Vorliegen einer diagnostizierten neuropsychologische Erkrankung (Ausschluss aufgrund einer möglichen Überlappung von Symptomen)
- Belastungsintoleranz (PEM)
- Ein Wert von 3 oder höher des „Post-COVID-19 Functional Status“ (Klok et al., 2020)
- Regelmäßiges Ausdauer- oder Krafttraining (>1x/Woche) in den letzten sechs Monaten vor Einschluss

2.3 Messung und Datenerhebung

Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik: Um die körperliche Ausdauerleistungsfähigkeit der Teilnehmenden zu bestimmen, wird eine Spirometrie (MetaMax 3B-R2, Cortex Medical GmbH) unter standardisierten Bedingungen auf einem Fahrradergometer durchgeführt. Nach einer Aufwärmphase absolvieren die ProbandInnen ein stufenförmiges Belastungsprotokoll. Dabei wird der Widerstand jede Minute um eine zuvor definierte Wattanzahl gesteigert (Frauen 15W/min, Männer 20W/min), bis es zu einer maximalen Ausbelastung und einem Abbruch des Tests kommt. Als Ergebnisparameter wird die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität ($\text{VO}_{2\text{peak}}$ in ml/min/kg) über eine Atemgasanalyse ermittelt. Während des gesamten Tests werden ebenso die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung gemessen und es wird eine elektrokardiografische

Aufzeichnung gemacht. Die ventilatorische Schwelle (VT) und der respiratorische Kompensationspunkt (RCP) werden nach Wassermann (1994) bestimmt und als Grundlage für die Steuerung des Ausdauertrainings herangezogen.

Long COVID-19 Symptome: Die Long- COVID- 19 spezifischen Symptome werden mit Hilfe einer Symptomliste vom „National Institute of Healthcare and Excellence“ (NICE) erhoben. Die von Shah et al. (2021) zusammengefasste Liste wurde auf Deutsch übersetzt. Folgende Symptome werden darin aufgelistet: Atembeschwerden, Husten, Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen, Herzrasen, Ermüdung, Fieber, Schmerzen, kognitive Einschränkungen (Konzentrations- und/oder Gedächtnisverlust), Kopfschmerzen, Schlafstörungen, periphere Neuropathie, Schwindel, Delirium, Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Gelenksschmerzen, Muskelschmerzen, depressive Verstimmungen, Angstsymptome, Tinnitus, Ohrenschmerzen, Halsschmerzen, Geruchs- und/oder Geschmacksverlust bzw. -veränderung und Hautirritationen. Die Teilnehmer*innen sollen für die Erhebung einen Fragebogen zu diesen Symptomen ausfüllen, auf dem sie jeweils ankreuzen, ob sie dieses Symptom in den letzten Tagen bei sich beobachten konnten oder nicht. Die Anzahl der mit „Ja“ angekreuzten Symptome wird als Ergebnisparameter herangezogen. Der Fragebogen wird zu Beginn der Studie (T0) sowie nach der zwölfwöchigen Intervention (T2) von den Proband*innen ausgefüllt.

Atembeschwerden: Für die Erhebung der Atembeschwerden wird die modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Skala verwendet. Sie misst mit einer Skala zwischen 0-4 den Schweregrad der Atembeschwerden (Sunjaya et al., 2022). Differenziert wird dabei zwischen „Luftnot bei schweren Anstrengungen“ (mMRC- Grad 0), „Luftnot bei schnellem Gehen in der Ebene oder bei leichtem Anstieg“ (Grad 1), „Langsameres Gehen in der Ebene als Gleichaltrige aufgrund von Luftnot oder Notwendigkeit von Pausen zu Atemholen“ (Grad 2), „Luftnot bei Gehstrecke um 100m oder nach einigen Minuten“ (Grad 3) und „Luftnot, die verhindert das Haus zu verlassen oder Luftnot beim An-/ Ausziehen“ (Grad 4). Diese Skala wurde auch bereits in Publikationen validiert (Perez et al., 2015; Lin et al., 2016).

2.4 Trainingsintervention

Wie bereits beschrieben werden bei diesem Projekt Ausdauer- und Concurrent Training im Zuge einer zwölf-wöchigen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie miteinander verglichen. Das Ausdauertraining wird bei beiden Gruppen, AD und CT, mit moderater Intensität auf einem Fahrradergometer, Crosstrainer oder Laufband absolviert. Dabei wird die adäquate Trainingsintensität, die anhand von Herzfrequenzmonitoren und der sogenannten „Rate of Perceived Exhaustion“ (RPE) auf einer BORG Skala von 6-20 gemessen (Borg, 1982). Aus Sicherheitsaspekten wird mittels Pulsoxymetrie die

Sauerstoffsättigung während des Ausdauertrainings ebenfalls überwacht. Der Gesamtenergieverbrauch pro Einheit wird in beiden Gruppen anhand der metabolischen Äquivalente (METs) nach Ainsworth et al. (2011) angeglichen. Daher absolviert CT eine geringere Dauer an Ausdauertraining (20-40 Minuten) als ED (30-60 Minuten). Sowohl die Trainingsdauer als auch die absolute Intensität wird über die ersten Wochen hinweg langsam gesteigert und schließlich für die restliche Zeit in einem konstanten Bereich gehalten. Das Krafttraining in der CT- Gruppe besteht aus den folgenden vier Übungen, je zwei für Ober- und Unterkörper: Beinpresse, Beinbeugermaschine, horizontale Brustpresse und horizontaler Ruderzug. Während einer Eingewöhnungsphase von zwei Wochen trainieren die Teilnehmenden zunächst in einem Wiederholungsbereich von 15-20 und schließlich wird die Intensität auf 8-12 Wiederholungen erhöht. Die Satzanzahl wird in den ersten Wochen von zwei auf drei erhöht, um auch das Gesamtvolumen zu steigern. Die Intensität bzw. das Trainingsgewicht wird nach der Eingewöhnungsphase durch einen Test für das Fünfwiederholungsmaximum bestimmt. Das Training wird an drei nicht aufeinander folgenden Tagen pro Woche absolviert und wird von eingeschultem Studienpersonal angeleitet und überwacht. Die Teilnehmenden führen ein detailliertes Trainingsprotokoll, auf dem vor jeder Einheit Fragen zum aktuellen Wohlbefinden (Schlaf, Gemüt, Energielevel) und dem Gesundheitszustand (Schmerzen, Verschlechterung der Symptome) mittels einer „Visual Analog Scale“ (VAS) von 1-10 zu beantworten sind und die Kennziffern des Trainings niedergeschrieben werden. Die Einheiten werden in örtlichen Fitnessstudios, für die die Kosten gänzlich übernommen werden, stattfinden.

2.5 Statistik

Für die Analyse der Daten wird die SPSS Software (IBM, Version 27®) verwendet.

Für die Auswertung der Daten zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage wird die Dyspnoe- Skala (0-4) zur Erhebung der Atembeschwerden verwendet. Für diese Studie wird die Stichprobe dabei in drei Gruppen eingeteilt- Gruppe 1 (ohne Beschwerden; Wert 0 angekreuzt), Gruppe 2 (mit leichten Atembeschwerden; Wert 1 angekreuzt) und Gruppe 3 (mit mäßigen bis starken Atembeschwerden; Wert 2 oder höher angekreuzt). Verglichen werden die Gruppen in Bezug auf ihre VO₂max. Zur statistischen Analyse der Daten wird eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt, um die Unterschiede der VO₂max- Werte zwischen den drei Gruppen zu untersuchen. Statistische Signifikanz wird ab einem Niveau von ($p < 0,05$) angenommen

Die statistische Analyse für die Beantwortung der zweiten Forschungsfrage untersucht die Auswirkungen der Trainingsintervention auf die Anzahl der Long-COVID-19- spezifischen Symptome. Hierfür werden die Teilnehmer*innen mittels Fragebogen (siehe Messung und Datenerhebung) zu zwei Zeitpunkten (T0; T2) zu den auftretenden Symptomen befragt.

Daraus wird zuerst die Änderung der Symptomanzahl berechnet und anschließend ebenfalls eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt, um Unterschiede zwischen den drei Trainingsgruppen (AD; CET; KG) zu untersuchen. Darüber hinaus werden auch t- Tests verwendet, um prä- post Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen zu finden.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie dargelegt. Die Ergebnisse werden dabei, wie bereits erwähnt nach den Forschungsfragen getrennt präsentiert.

3.1 Erste Forschungsfrage- Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe für die erste Forschungsfrage besteht aus 66 Personen (n=66). Davon sind 50 weiblich und 16 männlich. Das Durchschnittsalter der Stichprobe beträgt $40,4 \pm 11,4$ Jahre. Der durchschnittliche BMI befindet sich bei $25,29 \pm 3,89$. Die durchschnittliche VO2peak wurde zum Zeitpunkt T0 im Durchschnitt mit $29,56 \pm 6,14$ ml/min/kg gemessen. Durchschnittlich haben sich die Proband*innen in etwa $37 \pm 24,66$ Wochen vor dem Beginn der Intervention mit COVID- 19 infiziert.

Tab. 1: Baseline- Tabelle für Stichprobe der ersten Forschungsfrage

	Ø Alter	Geschlecht	Ø BMI	Ø VO2peak	Ø Symptome	Ø Wochen
Stichprobe (n=66)	M=40,4±11,4	50 w (75,7%) 16 m (24,3%)	25,29± 3,89	29,56± 6,14	5,8± 3,1	37,3 ± 24,66

BMI, Body- Mass- Index; wird in kg/m² angegeben. VO2peak wird in ml/min/kg angegeben. „Symptome“ sind die durchschnittliche Anzahl an angegebenen Long- COVID-19 spezifischen Symptomen pro Person. „Wochen“ sind die durchschnittlich vergangen Wochen zwischen akuter COVID- 19- Infektion und dem Beginn der Studie. Alle Durchschnittsdatendaten stellen den Mittelwert (M) ± die Standardabweichung (SD) dar.

Insgesamt berichteten die Teilnehmer*innen von 27 verschiedenen Long- COVID- 19- spezifischen Symptomen

Tab. 2: Häufigkeit der einzelnen Long- COVID- spezifischen Symptome (erste Forschungsfrage)

Atemnot:	38	Husten:	14	Engegefühl Brust:	24	Brustschmerzen:	8
Herzrasen:	12	Ermüdung:	56	Fieber:	1	Schmerzen:	11
Kogn. Einschrän.:	31	Schlafstörung:	25	Periph. Neurophilie:	8	Schwindel:	16
Delirium:	0	Bauchweh:	8	Übelkeit:	7	Durchfall:	6
Appetitlosigkeit:	4	Gelenksschmerzen:	15	Muskelschmerzen:	17	Depr. Verstimmung:	20
Angstsymptome:	8	Tinnitus:	7	Ohrenschmerzen:	3	Halsschmerzen:	9
Geruchs- Geschmacksverlust:	0. 6	Hautirritationen:	4	Verstopfung:	1	Kopfschmerzen:	23

Die fünf am häufigsten berichteten Symptome sind folgende: Das meist- erlebte Symptom ist die Ermüdung. Dies wird in der Studie von 56 der 66 teilnehmenden Personen berichtet, was einem Prozentsatz von 84,84% entspricht. Ebenfalls häufig wird Atemnot, angekreuzt von 38 der 66 Proband*innen, angegeben. Prozentual ausgedrückt sind das 57,57% der Teilnehmer*innen. Das dritthäufigste Symptom sind die kognitiven Einschränkungen (31 von 66), was 46,96% entspricht. Etwa 37,87% der Proband*innen haben darüber hinaus Schlafstörungen als Symptom angekreuzt. In absoluten Zahlen sind das 25 von 66 Personen. Auch das Symptom „Engegefühl in der Brust“ wird mit 24-mal beinahe gleich oft berichtet (36,36%). Symptome die öfter als zehnmal von den Teilnehmer*innen berichtet werden, sind Husten (14), Herzrasen (12), Schmerzen (11), Kopfschmerzen (23), Schwindel (16), Gelenksschmerzen (15), Muskelschmerzen (17) und depressive Verstimmungen (20).

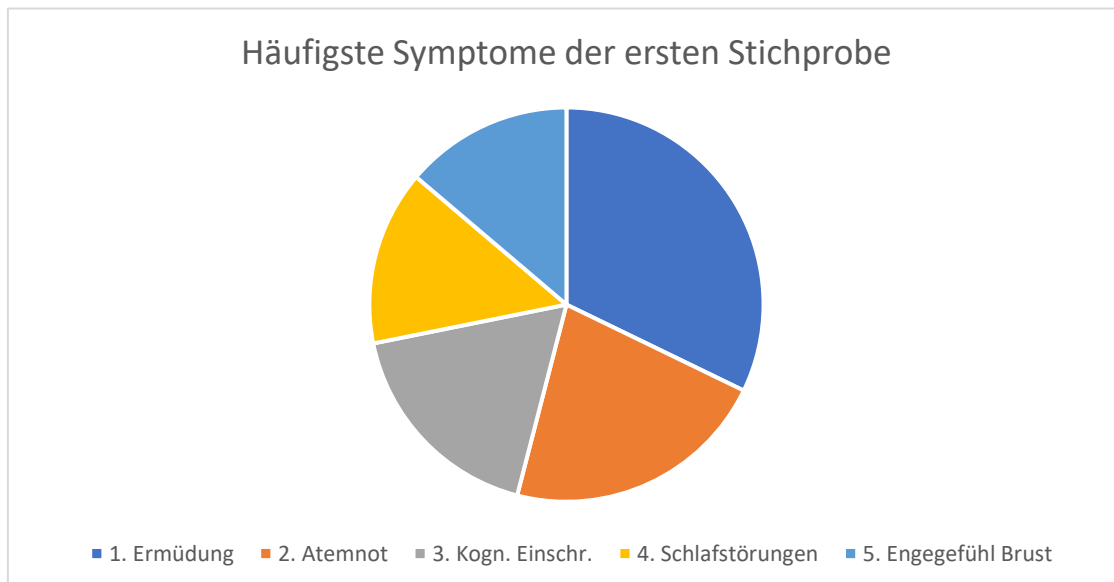


Abbildung 3: Kreisdiagramm der 5 häufigsten Symptome in der ersten Stichprobe

3.2 Erste Forschungsfrage- Ergebnisse

Tab. 3: Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Dyspnoe und VO₂peak

mMRC	0 (n= 29)	1 (n= 28)	2 (n= 9)	p- Wert
VO ₂ peak	31,17± 6,29	29,07± 5,32	25,89± 6,83	0,065

Durchschnittliche VO₂peak in den drei Dyspnoe- Gruppen. „n“ gibt die Anzahl der Proband*innen pro Gruppe an. Die Mittelwerte der VO₂peak werden in ml/min/kg- Körpergewicht angegeben. Der p- Wert (0,065) zeigt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt.

Daten werden als Mittelwert± Standardabweichung dargestellt; mMRC, Modified British Medical Research Council; n steht für die Anzahl der Subjekte.

Die Auswertung zur ersten Forschungsfrage mittels einer einfaktoriellen ANOVA hat ergeben, dass zum Zeitpunkt T0 knapp kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der VO2max besteht ($p=0.065$). Es lässt sich allerdings ein Trend erkennen. Dieser Trend wird durch den Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei, bereits oben beschriebenen Gruppen der Dyspnoe, bestätigt. Wie folgende Abbildung zeigt:

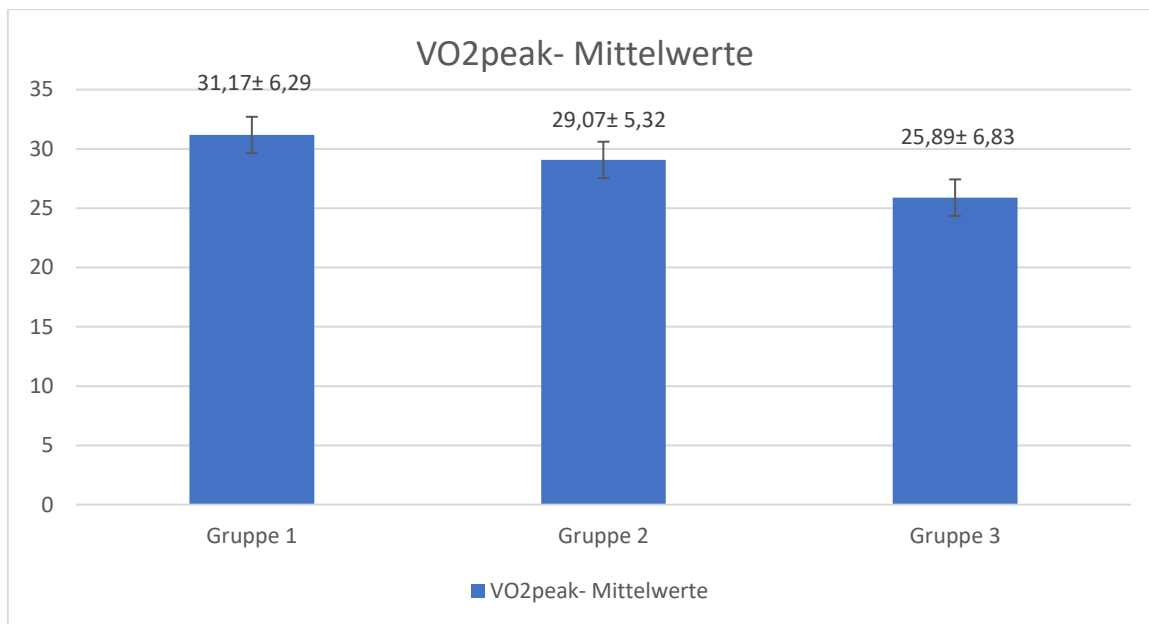


Abb. 4: VO2peak- Mittelwerte der Dyspnoe- Gruppen

Daten werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen angegeben.

VO2peak- Werte in ml/min/kg; Gruppe 1: Dyspnoe- Wert= 0; Gruppe 2: Dyspnoe- Wert= 1; Gruppe 3: Dyspnoe- Wert= 2 oder höher;

3.3 Zweite Forschungsfrage- Stichprobenbeschreibung

Für die zweite Forschungsfrage waren nurmehr jene Proband*innen relevant, welche die Intervention bis zum Ende durchgeführt haben. Die Stichprobengröße beträgt deshalb 30 Personen ($N= 30$). Mit 23 weiblichen Probandinnen nehmen deutlich mehr Frauen an der Studie teil als Männer (7). Sowohl der mittlere BMI (Body- Mass- Index) als auch die durchschnittliche VO2peak waren vor der Trainingsintervention bei allen Gruppen (AD, CT und KG) ähnlich. Bei der Zeit zwischen akuter Infektion und Eintritt in die Studie sind bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur AD- und CT- Gruppe im Schnitt zumindest 4 Wochen mehr vergangen. Tabelle 4 stellt die wichtigsten deskriptiven Statistiken nochmals gesammelt dar:

Tab. 4: Baseline- Tabelle für Stichprobe der zweiten Forschungsfrage zu T0

	Gesamt (n=30)	AD (n=8)	CT (n=10)	KG (n=12)
Alter	41,46± 12,63	39,62± 13,32	42,5± 14,63	41,83± 11,35
Geschlecht	w= 23; m=7	w= 7; m= 1	w= 7; m= 3	w= 9; m= 3
BMI, kg/m ²	25,08± 3,26	24,3± 2,41	25,61± 3,14	25,16± 3,94
VO2peak ml/kg/min	29,26± 6	30,12± 6,94	29,6± 5,74	28,42± 5,99
Zeitabstand (in Wochen)	33,9± 22,58	29± 15,25	33,7± 22,44	37,33± 27,47

Daten werden mit Mittelwert± Standardabweichung angegeben. Alter in Jahren; AD= Ausdauer- Gruppe; CT= Concurrent- Gruppe; KG= Kontrollgruppe; BMI, Body- Mass- Index; VO2peak, maximale Sauerstoffaufnahme;

In Tabelle 5 ist zu sehen, wie häufig die einzelnen Long- COVID- 19 Symptome von diesen 30 Proband*innen zum Zeitpunkt T0 angegeben wurden.

Tab. 5: Long- COVID- 19 spezifische Symptomanzahl zum Zeitpunkt T0 (zweite Forschungsfrage)

Atemnot:	17	Husten:	4	Engegefühl Brust:	11	Brustschmerzen:	3
Herzrasen:	3	Ermüdung:	27	Fieber:	1	Schmerzen:	5
Kogn. Einschrän.:	12	Schlafstörung:	10	Periph. Neuropathie:	1	Schwindel:	3
Delirium:	0	Bauchschmerzen:	4	Übelkeit:	2	Durchfall:	1
Appetitlosigkeit:	2	Gelenksschmerzen:	8	Muskelschmerzen:	7	Depr. Verstimmung:	9
Angstsymptome:	3	Tinnitus:	4	Ohrenschmerzen:	2	Halsschmerzen:	5
Geruchs- Geschmacksverlust:	0. 0	Hautirritationen:	0	Verstopfung:	0	Kopfschmerzen:	8

Prozentual dargestellt kommen hier Ermüdung (90%), Atemnot (56,6%), Kognitive Einschränkungen (40%), Engegefühl in der Brust (36,6%) und Schlafstörungen (33,3%) vor dem Beginn der Intervention am häufigsten vor. Wie in Abbildung 5 grafisch dargestellt:

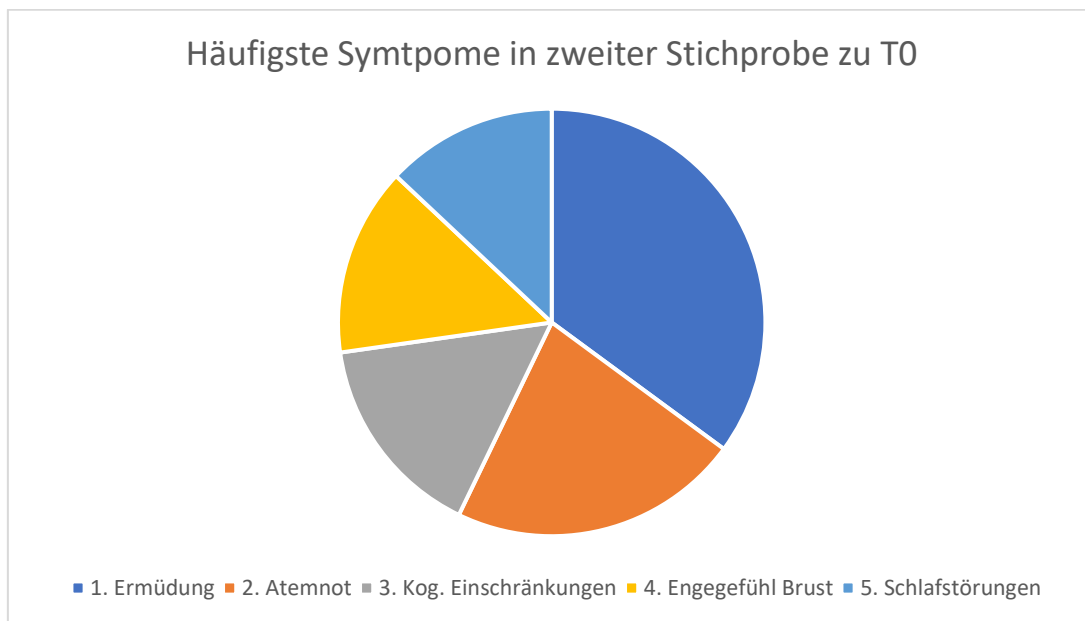


Abbildung 5: Fünf häufigsten Symptome in der Stichprobe für zweite Forschungsfrage zu T0.

Zum Zeitpunkt T2 stellt sich die Symptommhäufigkeit folgendermaßen dar:

Tab. 6: Long- COVID- 19 spezifische Symptome zum Zeitpunkt T2 (zweite Forschungsfrage)

Atemnot:	7	Husten:	6	Engegefühl Brust:	5	Brustschmerzen:	4
Herzrasen:	2	Ermüdung:	19	Fieber:	0	Schmerzen:	4
Kogn. Einschrän.:	8	Schlafstörung:	11	Periph.Neurophatie:	1	Schwindel:	4
Delirium:	0	Bauchschmerzen:	3	Übelkeit:	1	Durchfall:	1
Appetitlosigkeit:	2	Gelenksschmerzen:	5	Muskelschmerzen:	3	Depr. Verstimmung:	8
Angstsymptome:	2	Tinnitus:	2	Ohrenschmerzen:	2	Halsschmerzen:	3
Geruchs- Geschmacksverlust:	0. 0	Hautirritationen:	0	Verstopfung:	0	Kopfschmerzen:	8

Die prozentuelle Darstellung der fünf häufigsten Symptome nach der zwölf- wöchigen Intervention stellt sich somit wie folgt dar: Ermüdung (63,3%), Schlafstörungen (36,6%), depressive Verstimmungen und Kopfschmerzen (jeweils 26,6%), sowie Atemnot (23,3%) am häufigsten bei dieser Stichprobe vor.

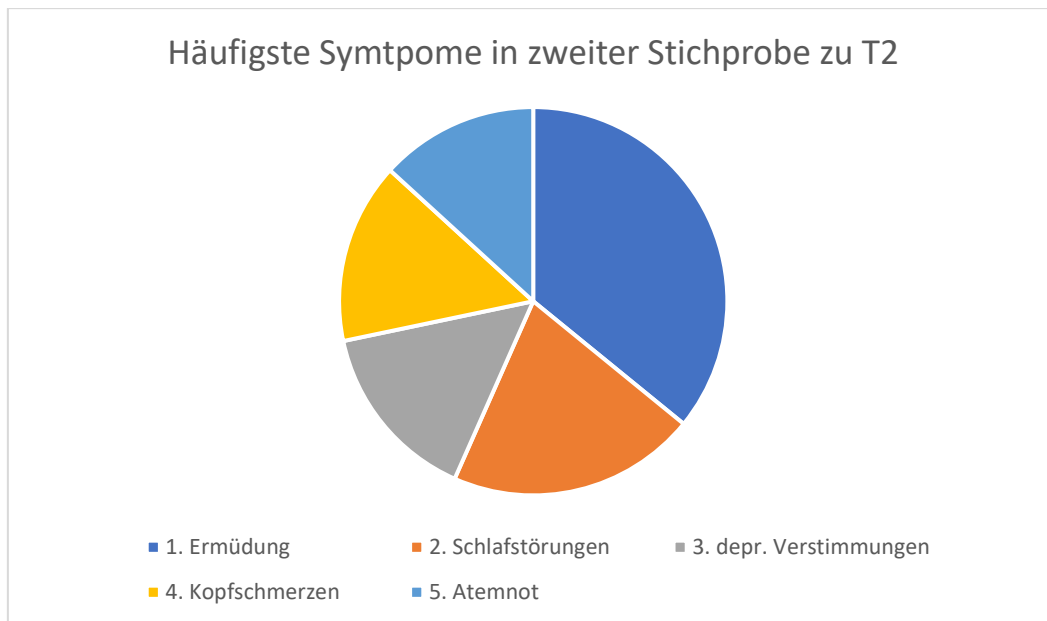


Abbildung 6: Fünf häufigsten Symptome in der Stichprobe für zweite Forschungsfrage zu T2.

3.4 Zweite Forschungsfrage- Ergebnisse

Zu Beginn ist zu erwähnen, dass sich die drei Gruppen (AD; CT und KG) zum Zeitpunkt T0 nicht signifikant in der Anzahl der berichteten Symptome unterscheiden ($p=0,077$). Allerdings zeigen die Mittelwerte, dass die Kontrollgruppe durchschnittlich mehr Symptome aufwies als die beiden Interventionsgruppen. Die mittlere Anzahl der Symptome („Mean“) pro Gruppe und die jeweiligen Standardabweichungen („SD“) können folgender Tabelle entnommen werden:

Tab. 7: Mittlere Symptomanzahl in den drei Gruppen (AD, CT und KG) zum Zeitpunkt T0.

Descriptives - Symptomliste T0

Gruppe (1=AD, 2=CT, 3=KG)	N	Mean	SD
1	8	4.625	2.925
2	10	4.600	2.221
3	12	6.917	2.678

„N“ gibt die Anzahl der Proband*innen pro Gruppe an.

„Mean“ stellt die mittlere Symptomanzahl der einzelnen Gruppen dar.

„SD“ zeigt die dazugehörigen Standardabweichungen.

Nach der zwölf- wöchigen Intervention konnten keine signifikanten Unterschiede der Änderung der Anzahl an Symptomen zwischen den Gruppen gefunden werden ($p=0,504$).

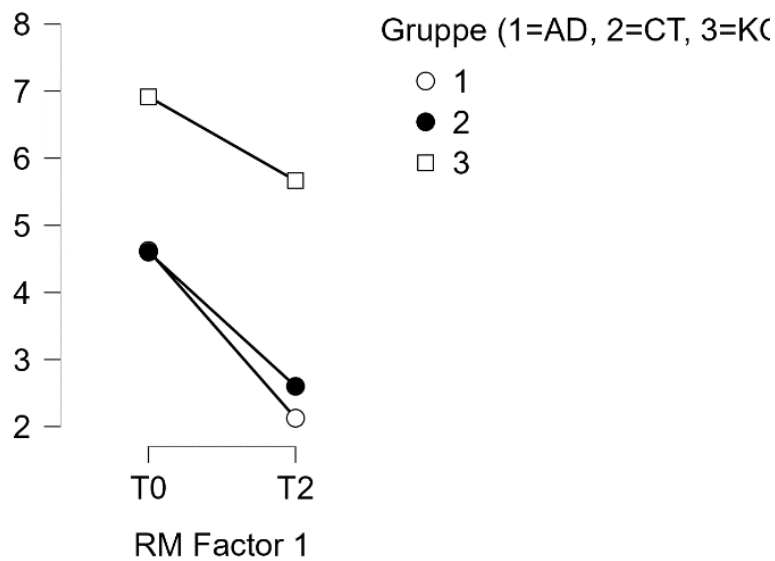


Abbildung 7: Mittlere Veränderung der Symptomanzahl pro Gruppe über die Zeit (12 Wochen).

Eine separate statistische Analyse mittels Prä- Post- Tests für jede der drei Gruppen hat allerdings gezeigt, dass bei den beiden Trainingsgruppen (AD und CT) ein signifikanter Effekt bei der Reduktion der Symptome vorliegt, während bei der Kontrollgruppe knapp kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden kann. Die Ergebnisse der jeweiligen t- Tests für abhängige Stichproben werden folgend überblicksmäßig dargestellt:

Tab. 8: Ergebnisse separater t- Tests für die drei Gruppen

Gruppen	AD (n=8)		CT (n=10)		KG (n=12)	
Zeitpunkt	T0	T2	T0	T2	T0	T2
Anzahl-Symptome	4,6± 2,9	2,1± 2,1 *p= 0,005	4,6± 2,2	2,6± 1,6 *p= 0,009	6,9± 2,7	5,7± 2,6 p= 0,069

Veränderung der mittleren Symptomanzahl nach zwölf- wöchiger Trainingsintervention. Die Daten werden mit Mittelwerten± Standardabweichungen ausgedrückt. * zeigt, ob eine statistische Signifikanz innerhalb der Gruppe vorliegt.

4. Diskussion

Folgend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse diskutiert und mit dem derzeitigen Stand der Literatur verglichen. Die Ergebnisse der beiden Forschungsfragen werden dabei überblicksmäßig zusammengefasst und mit Ergebnissen anderer Studien in Verbindung gesetzt. Darüber hinaus sollen wesentliche Erkenntnisse der Literaturrecherche zum derzeitigen Wissenstand über Long- COVID- 19 zusammengefasst und damit ein möglicher Ausblick auf die zukünftig besten Behandlungsstrategien mit Long- COVID gegeben werden. Besonderer Fokus wird dabei auf die in der vorliegenden Untersuchung am häufigst angegebenen Symptome gelegt.

4.1 Auswirkungen von Atembeschwerden (Dyspnoe) auf VO₂max

Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, war der Unterschied der VO₂max bezogen auf den Schweregrad der Dyspnoe knapp nicht signifikant. Allerdings kann von einem Trend ausgegangen werden. Einzeln betrachtet, lassen sich bei den VO₂max- Mittelwerten der drei Gruppen nämlich durchaus deutliche Unterschiede ausmachen. Ein möglicher Grund, dass trotz dessen keine statistische Signifikanz erreicht wurde, könnte die ungleiche Gruppengröße sein. Der angesprochene Trend lässt darauf schließen, dass Personen mit größeren Atembeschwerden eine geringere VO₂max aufweisen als Personen, die nur den Wert 0 oder 1 bei der Dyspnoe- Skala angekreuzt haben.

Aparisi et al. (2021) haben bei ihrer Studie nicht nur einen Trend, sondern auch eine statistische Signifikanz nachweisen können, dass Long- COVID- 19 Patient*innen mit persistierender Dyspnoe (Wert 2 oder höher angegeben) geringere VO₂max- Werte erreichen als Personen ohne Dyspnoe. Derartige Ergebnisse werden auch durch eine weitere Studie untermauert, die ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass Long- COVID- 19- bedingte Dyspnoe mit deutlich niedrigeren VO₂max- Werten einhergeht (Frizelli et al., 2022). Ein kleiner Unterschied zu dieser Studie bzw. jener von Aparisi et al. (2021) besteht bei jener von Frizelli et al. (2022) darin, dass die Dyspnoe nicht anhand der mMRC- Skala, sondern mittels einer Skala von 0 (keine) bis 100 (sehr schwer) eingeteilt wurde. Dabei sollten die Proband*innen nach einem Training ihre subjektive Wahrnehmung zu den Atembeschwerden während des Trainings angeben. Gegenteilige Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Dyspnoe und den VO₂max- Werten konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Deshalb kann durchaus davon ausgegangen werden, dass auch die Ergebnisse dieser Untersuchung signifikant wären, wenn in der Gruppe mit den stärksten Atembeschwerden eine größere Anzahl an Proband*innen vorläge. Auch wenn noch weitere Forschung nötig ist, um gesicherte Aussagen treffen zu können, sollten die

bisherigen Erkenntnisse jedenfalls im Bereich der Rehabilitation von Long- COVID- 19- Patient*innen berücksichtigt und in die Planung miteinbezogen werden. Darauf wird im weiteren Verlauf der Diskussion genauer eingegangen.

4.2 Auswirkungen einer mehrwöchigen Trainingsintervention auf Symptomanzahl

Auch bei der zweiten Forschungsfrage konnte in Folge der statistischen Auswertung keine signifikanten Effekte gefunden werden. Das bedeutet, dass im direkten Vergleich der drei Gruppen (AD, CT und KG) kein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung der Symptomanzahl nach der zwölf- wöchigen Trainingsintervention nachgewiesen werden konnte. Ein möglicher Grund dafür ist die geringe Stichprobenanzahl, welche durch mehrere „Dropouts“ bei nur mehr 30 Proband*innen lag. Denn bei anschließend durchgeführten t- Tests für jede einzelne der drei Gruppen, konnten durchaus signifikante Veränderungen der Symptomzahlen nachgewiesen werden. Sowohl bei der AD- Gruppe als auch bei der CT- Gruppe hat sich die Symptomanzahl signifikant verringert. Bei der Kontrollgruppe war der Effekt knapp nicht signifikant.

Es kann deshalb vermutet werden, dass sowohl Ausdauer- als auch gemischte Trainingsformen (Ausdauer- und Widerstandstraining) positiv zur Minderung der Symptome beitragen. Die Studie von Compagno et al. (2022) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Das Trainingsprogramm ist dabei ähnlich aufgebaut (Ausdauer- und Widerstandstraining). Ein Unterschied zu dieser Studie liegt allerdings darin, dass es sich bei Compagno et al. um ein Mehrdimensionales Rehabilitationsprogramm (MDR) handelt, bei dem auch psychologische Behandlungen durchgeführt wurden. Deshalb sind die Ergebnisse nur bedingt zu vergleichen, da zu erwarten ist, dass bei der Untersuchung von Compagno et al. aufgrund der zusätzlichen psychologischen Betreuung bessere Effekte bei psychischen Symptomen wie Angst- und Schlafstörungen sowie depressiven Verstimmungen erzielt wurden. Die Erkenntnisse zu den physischen Symptomen können aber sehr wohl als Stütze bzw. Bestätigung für die Ergebnisse dieser Studie herangezogen werden. Sollten sich derartige Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, wird sportliche Betätigung eine zentrale Rolle bei der Rehabilitation von Long- COVID- 19- Patientinnen einnehmen. Es geht vor allem darum, die körperliche Funktion und Fitness wieder zu verbessern und somit allgemein die Lebensqualität zu steigern (Hausotter, 2022).

4.3 Long Covid- 19 und Chronisches Fatigue Syndrom/ myalgischer Enzephalomyelitis

Das Krankheitsbild von Long- COVID- 19 und dem ME/ CFS wird in der Literatur als sehr ähnlich beschrieben (Bornstein et al., 2022; Nordvig et al., 2021). Betroffene leiden dabei

vor allem an anhaltender Müdigkeit, die eine hohe Prävalenz weiterer Symptome wie Atemnot, kognitive Dysfunktion, Schlafstörungen und psychische Belastungen mit sich bringt (González-Hermosillo et al., 2021). Ausgelöst wird ME/ CFS sowohl durch bakterielle als auch virale Infektionen (Gerwyn& Maes, 2017). Dies würde also auch COVID-19 als möglichen Auslöser miteinschließen. Die Ergebnisse dieser Studie stützen den derzeitigen Stand der Literatur, dass Erschöpfung das am häufigsten berichtete Symptom ist. Im Falle dieser Stichprobe haben über 80% der Proband*innen von Erschöpfung berichtet. Verglichen mit der Literatur ist dies ein überdurchschnittlich hoher Wert. Meist wird von etwa 50- 70% berichtet (Carfi et al. 2020; González-Hermosillo et al., 2021; Halpin et al., 2021). Ein Grund dafür könnte wiederum die vergleichsweise kleine Stichprobe sein. Wie viele Personen, die im Zuge von Long- COVID-19 am Symptom der Erschöpfung leiden, auch wirklich eine ME/ CFS- Diagnose erhalten, gehört ebenfalls dem Gegenstand weiterer Forschung an. Derzeitige Erkenntnisse aus diversen Untersuchungen deuten darauf hin, dass etwa 40- 60% der Long- COVID-19- Patient*innen die Kriterien für ME/ CFS erfüllen (Bonilla et al., 2022; Jason& Dorri, 2023; Twomey et al., 2022). Je nachdem, welcher Kriterienkatalog zur Bestimmung verwendet wird (González-Hermosillo et al., 2021).

4.3.1 Rehabilitationsansätze bei Ermüdung und ME/ CFS

Ähnlich wie bei den eben erwähnten Studien haben auch bei dieser Untersuchung nach der zwölf- wöchigen Trainingsintervention deutlich weniger Proband*innen von Erschöpfung berichtet als zu Beginn. Betrachtet man die deskriptiven Statistiken lässt sich festhalten, dass das Symptom Erschöpfung/ Ermüdung bei den Trainingsgruppen (AD und CT zusammen) nach der Trainingsintervention um ca. 17% weniger oft angegeben wurde als zu Beginn. Aber auch bei der Kontrollgruppe sank die Häufigkeit dieses Symptoms um ca. 13%. Man könnte deshalb vermuten, dass die Trainingsintervention, wenn überhaupt, nur minimal bei der Besserung dieses Symptoms hilft. Begründet werden könnte dieses Ergebnis mit der geringen Stichprobengröße. Allerdings hat ein anderes überwachtes Rehabilitationsprogramm (Ausdauer und Krafttraining) über sechs Wochen eine signifikante Verbesserung der Erschöpfungssymptome bei den Proband*innen gezeigt (Daynes et al., 2021). Es kann also mit Rücksicht auf die Literatur festgehalten werden, dass Erschöpfung als Long- COVID- 19- spezifisches Symptom sehr wohl mit körperlichem Training gelindert werden kann. Cosica et al. (2023) stützen diese Erkenntnis, sofern es sich bei der Erschöpfung um ein Long- COVID- spezifisches Symptom und nicht um ein Anzeichen für ME/ CFS handelt. Denn Personen, die möglicherweise in Folge von COVID- 19 am ME/ CFS leiden, profitieren nicht unbedingt von gezielten Trainingsinterventionen (Cosica et al., 2023; Décary et al., 2021). Da bei dieser Studie kein Erhebungsinstrument wie der DSQ angewendet wurde, kann leider nicht gesagt werden, ob und wie viele jener

Personen, die Erschöpfung/ Ermüdung als Symptom angegeben haben, wirklich an ME/ CFS erkrankt sind. Dies könnte die Ergebnisse bezüglich dieses Symptoms ebenfalls verfälschen.

Mittlerweile gibt es nämlich Beweise dafür, dass gezielte Trainingsinterventionen für ME/ CFS- Betroffene sehr schädlich sein können (Coscia et al., 2023). Es gibt auch nur sehr begrenzte Behandlungsmöglichkeiten. Im Jahr 2021 wurden sogar leichtere Bewegungstherapien aus den NICE- Leitlinien gestrichen, da die Hälfte der Patient*innen eine Verschlechterung ihres Zustandes erlebten (Kujawski et al., 2020, 2021). Aber auch nach kognitiver und emotionaler Anstrengung kann es zu PEM (Post- Exertional Malaise) kommen, wodurch selbst geringste Belastungen für betroffene Personen erschöpfend sind (Cotler et al., 2018). Einige erholen sich infolgedessen nie mehr vollständig vom ME/ CFS (Astin et al., 2022). Aufgrund dessen sollten betroffene Personen keinesfalls einer Bewegungstherapie unterzogen werden, da dies, wie bereits erwähnt, nachweislich negative Auswirkungen auf die Patient*innen haben kann (Décary et al., 2021). Vielmehr gilt es bei ME/ CFS- Betroffenen mit dem sogenannten „pacing“ alltägliche Belastungen genau zu planen und ein besonderes Augenmerk auf genügend Regenerationsphasen zu legen (Renz- Polster & Scheibenbogen, 2022). Zukünftige Studien, die Trainingsinterventionen beinhalten, sollten unbedingt beim Aufnahmeverfahren für die Stichprobe darauf achten ein validiertes und reliables Erhebungsinstrument für ME/ CFS, wie den DSQ zu verwenden, um Personen, die noch nichts von ihrer Erkrankung wissen, vor weiteren Schäden zu bewahren.

4.4 Long- COVID-19 und Atembeschwerden

Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, sind Atemnot bzw. Atembeschwerden ein häufig auftretendes Symptom bei Long- COVID- Patient*innen. Auch kann ein Zusammenhang mit einer geringeren VO₂max vermutet werden. Diese Ergebnisse werden auch von der Literatur gestützt. Demnach treten bei 40- 50% in Folge einer COVID-19 Infektion Atembeschwerden auf, die auch mehrere Wochen und Monate anhalten können (Carfi et al., 2020; Guler et al., 2021; Lerum et al., 2021). Bei zuvor schwer erkrankten Personen wird dies unter anderem auf Organschäden in Lunge, Herz und Gefäßsystem zurückgeführt (Lerum et al., 2021). Bei Personen, die nur leicht an COVID-19 erkrankt waren (keine Schäden in den Organen) und trotzdem von Dyspnoe berichten, wird eine übermäßige Stimulation des Atemzentrums vermutet, wodurch das Gefühl der Atemnot entsteht (Motiejunaite et al., 2021).

Genauso könnten die Gründe dafür im kardiovaskulären System oder in der peripheren Muskulatur liegen. Eine Metanalyse hat allerdings gezeigt, dass mehrere Studien, die CPET- Untersuchungen durchführten, keine gravierenden pulmonalen oder kardialen

Schwierigkeiten bei Long- COVID- Patient*innen feststellen konnten (Schwendinger et al., 2023). Aktuell wird vielmehr von einer mitochondrialen Dysfunktion in der peripheren Muskulatur ausgegangen, die durch COVID-19 und die oft damit verbundene Inaktivität bedingt sein könnte (Piorowicz et al., 2021).

Zieht man rein das Symptom „Atemnot“ heran, haben nach der Trainingsintervention deutlich weniger Personen davon berichtet. Deskriptive Analysen im Zuge dieser Studie haben gezeigt, dass in den beiden Trainingsgruppen (AD und CT zusammen) Atemnot nach der Intervention deutlich weniger oft als Symptom angegeben wurde. Genauer gesagt konnte es um 44,5%, von 61,6% auf 16,1%, reduziert werden (von 11 auf 3 Personen bei 18 Proband*innen). Bei der Kontrollgruppe konnte die Häufigkeit auch verringert werden. Allerdings nur von 6 auf 4 (von 12) Personen, was etwa 17% entspricht. Diese deskriptiven Daten würden darauf hindeuten, dass sportliche Trainingsinterventionen dazu beitragen, Atemnot als Long- COVID- spezifisches Symptom zu lindern. Um gesicherte Aussagen dazu treffen zu können, ist allerdings weitere Forschung mit größeren Stichproben notwendig.

4.4.1 Rehabilitationsmaßnahmen bei Atembeschwerden

Da Atembeschwerden auch in Folge anderer Krankheiten häufig auftreten, gibt es in der Literatur bereits einige Erkenntnisse zu möglichen Rehabilitationsmaßnahmen. Eine Metaanalyse von Zhang et al. (2021) zeigt etwa, dass (Atem-) Muskeltraining sowie Training der oberen Gliedmaßen die Dyspnoe bei Personen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) signifikant verbessern können. Eine Studie ist darüber hinaus zum Ergebnis gekommen, dass COPD- Patient*innen (mittelschwere bis schwere Ausprägung) von einem mehrwöchigen, teils hochintensiven Ausdauertraining, profitieren können. Es fand nicht nur eine körperliche Anpassung an das Training statt, es konnte auch die Leistungsfähigkeit der Proband*innen deutlich gesteigert werden. Wie auch bei dieser Studie wurde die Trainingsintensität für einige Teilnehmer*innen adaptiert, da die meisten nicht in der Lage waren ein hochintensives Training durchzuführen (Maltais et al. 1997). Pulmonale Rehabilitationsprogramme und inspiratorisches Muskeltraining haben sich auch bei Long- COVID- 19 Patient*innen mit Dyspnoe bereits in einigen Studien als wirksame Behandlung speziell für dieses Symptom erwiesen (Haukeland- Parker et al., 2021; McNarry et al., 2022; Nopp et al., 2022). Auch eine erste Studie zu den Auswirkungen eines kontinuierlichen Ausdauer- und Widerstandstraining mit Long- COVID-19 Patient*innen hat gezeigt, dass sowohl die Atemmuskulatur als auch die Lungenfunktion verbessert werden kann (Araújo et al., 2023). Ähnliche Ergebnisse erzielten Jimeno- Almazan et al. (2022) in ihrer Studie, bei der neben dem Ausdauer- und Widerstandstraining auch der Einfluss des inspiratorischen Muskeltrainings (IMT) überprüft wurde. Bei nicht- hospitalisierten COVID-

19- Betroffenen konnten bei der Gruppe mit zusätzlichem IMT aber weder für die VO₂max noch die maximale bzw. submaximale Muskelkraft bessere Ergebnisse erzielt werden. Generell deuten die aktuellen Studienergebnisse aber darauf hin, dass Atemnot bzw. Dyspnoe durch kombiniertes Ausdauer- und Widerstandstraining gelindert werden kann, was wiederum die Besserung in der vorliegenden Studie erklären würde. Allerdings benötigt es in diesem Bereich noch einiges an weiterer Forschung, um gesicherte Aussagen treffen zu können. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Art, die Intensität und die Dauer des Trainings gelegt werden.

4.5 Long- COVID- 19 und psychische Symptome

Symptome, die psychologisch oder psychosomatisch bedingt sind wie Angststörungen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen und kognitive Einschränkungen wurden bei dieser Studie vermehrt angegeben. Khraisat et al. (2022) berichten ebenfalls von depressiven Verstimmungen, Angstzuständen und kognitiven Beeinträchtigungen als häufigste neuropsychiatrische Long- COVID-19- Folgen. Dadurch werden betroffene Personen in ihrem alltäglichen Leben stark eingeschränkt (Mazza et al., 2022). Begründet wird das Entstehen depressiver Symptomatiken mit den, durch COVID-19 ausgelösten, proinflammatorischen Zuständen im Körper und den daraus resultierenden Folgen für das limbische System, aber auch für Neurotransmitter, Mikroglia und oxidativen Stress (Benedetti et al., 2020; Halaris et al., 2019; Mazza et al., 2022). Derartige psychische Probleme können laut Rossi Ferrario et al. (2022) meist auch mit der schlechten körperlichen Verfassung der Betroffenen sowie der anhaltenden Pandemie in Verbindung gebracht werden. Durch psychische Stressoren, welche oft mit einer COVID-19 Infektion einhergehen, können ebenfalls depressive Symptome entstehen (Guo et al., 2020). Allerdings konnten die psychischen Symptome, die von den Proband*innen bei der vorliegenden Untersuchung berichtet wurden, kaum gelindert werden. Nach der mehrwöchigen Trainingsintervention konnte nur bei den kognitiven Einschränkungen ein leichter Rückgang beobachtet werden. Die Häufigkeit der anderen Symptome blieb beinahe gleich.

4.5.1 Rehabilitationsmaßnahmen bei psychischen Long- COVID- Symptomen

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Untersuchung zur Studie von Compagno et al. (2022) vermutlich deshalb, weil hier zusätzlich zur Trainingsintervention auch noch eine psychologische Behandlung durchgeführt wurde. Auch bei einer weiteren Studie, bei der die Intervention nur aus psychologischen Behandlungen bestand, konnten Symptome wie Angst- und Schlafstörungen sowie depressive Verstimmungen gelindert werden (Rossi Ferrario et al., 2022). Darüber hinaus gibt es bereits Erkenntnisse dazu, dass Antidepressiva auch bei depressiven Symptomen

helfen können, die durch COVID-19 ausgelöst wurden (Mazza et al., 2022). Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass auch körperliche Bewegung eine wirksame Intervention bei Depressionen sein kann (Kvam et al., 2016). Ob dies auch bei COVID-19 bedingten depressiven Verstimmungen der Fall ist, muss allerdings noch untersucht werden (Mazza et al., 2022). Es gibt Hinweise darauf, dass körperliche Aktivität zur Besserung von Angststörungen beiträgt (Kandola et al., 2018). Vermutlich wäre also ein mehrdimensionaler Ansatz wie bei Compagno et al. (2022), bei dem sowohl psychologisches Management als auch sportliche Betätigung in die Intervention miteinfließen, am besten zur Linderung psychischer Long- COVID-19 Symptome geeignet. Bei Personen, die in Folge von COVID-19 auch depressive Symptome aufweisen, könnte außerdem eine Therapie mit Antidepressiva wirksam sein (Mazza et al., 2022). All das benötigt noch weiterer Forschung, um gesicherte Aussagen für die Praxis treffen zu können.

4.6 Limitationen der Studie

Die durchgeführte Studie hat einige Limitationen. Am schwerwiegendsten ist wohl die kleine Stichprobengröße, die sich auch in Folge der vielen Dropouts ergeben hat. Im Laufe der Trainingsintervention sank die Teilnehmer*innen- Anzahl von 47 auf 30 Personen. Es gab also 17 „Dropouts“. Der Hauptgrund für die vielen Dropouts war entweder eine Reinfektion mit COVID-19 oder die Infektion mit einer anderen Krankheit. Eine Erklärung dafür liefert die Literatur unter anderem mit der Entwicklung der Influenzavirusaktivität. Jene ging während der COVID-19 Pandemie nach der Einführung von nicht- pharmazeutischen Interventionen (NIPs) wie FFP-2- Maskenpflicht, Abstandsregeln etc., zwar teils deutlich zurück, obwohl die Durchimpfungsrate bei Kindern geringer wurde (Olsen et al. 2020; 2021; Roman et al., 2021). In Bangladesch beispielsweise entstand jedoch kurz nach der Entfernung der NPIs eine Grippewelle, die in den Jahren vor COVID-19 normalerweise früher begann und länger andauerte (Akthar et al., 2021). Auch die Seattle Flu Alliance (2022) berichtet von einer höheren Prävalenz des Influenza- A(H2N2)- Virus im Frühjahr 2022, nachdem im gleichen Zeitraum die pandemischen NPIs reduziert wurden. Ähnliche Entwicklungen konnten auch beim respiratorischen synzytial- Virus (RSV) beobachtet werden. So wie bei Influenza gingen auch die Fallzahlen von RSV mit der Einführung der COVID-19- NPIs zurück (Olsen et al. 2021). Eine weitere Parallele war, dass es ebenfalls zu einem Anstieg der RSV- Fälle kam, zu Jahreszeiten, in denen dies eigentlich nicht der Fall sein sollte (Ujii et al., 2021). In Australien und Südafrika wurden etwa im Frühjahr und Sommer 2020 Höchstwerte bei RSV- Infektionen gemeldet. Dies fiel zeitlich exakt mit der Lockerung der NPIs zusammen (Saravanos et al., 2022; Tempia et al., 2021). Aufgrund der im Zeitraum der Erhebungen bereits gelockerten COVID-19 Beschränkungen in Österreich

ist auf Basis der bisherigen Erkenntnisse deshalb davon auszugehen, dass die hohe Dropout-Quote bei der vorliegenden Untersuchung auf eine erhöhte Prävalenz für diverse infektiöse Krankheiten zurückzuführen ist.

Auch wenn die Stichprobe, wie bereits erwähnt, aufgrund dessen eher gering ausgefallen ist, gilt es anzumerken, dass auch andere Studien zum gleichen Thema ähnliche Stichprobengrößen haben (Compagno et al. 2022; Puchner et al., 2021). Außerdem waren aufgrund der Aufteilung der Stichprobe (in CT, AD und KG) die Gruppengrößen jeweils so gering, dass selbst bei einem deutlich erkennbaren Unterschied bei den Mittelwerten keine statistische Signifikanz gegeben war. Es gibt allerdings einen Grund, dass das Sample so gering ausgefallen ist: Diese Untersuchung hat sich, wie bereits weiter oben erwähnt, an einer größeren Studie beteiligt und bei dieser ist die Datenerhebung bzw. die Trainingsintervention für einige Proband*innen noch nicht abgeschlossen. Weshalb aufgrund des Zeitdrucks für diese Masterarbeit jene Teilnehmer*innen leider nicht berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus war die Symptomanzahl im ursprünglichen Design der Studie nicht der Haupt- Outcomeparameter für die Fallzahlberechnung. Diese wurden für den Parameter der VO₂max berechnet. Um in Zukunft zu verhindern, dass die Gruppengrößen derart klein ausfallen, könnten bei zukünftigen Untersuchungen mehr Proband*innen rekrutiert werden oder der Fokus auf nur eine Trainingsgruppe (AD oder CT) gelegt werden, um größere Stichprobengrößen zu erhalten. Generell ist weitere Forschung in größeren Kohorten mit unterschiedlichen Trainingsdesigns erforderlich, um die Auswirkungen von Trainingsinterventionen unter anderem auf die Long- COVID- 19- spezifische Symptombelastung besser zu verstehen und gesicherte Aussagen für die praktische Umsetzung in Rehabilitationsprogrammen treffen zu können.

4.7 Schlussfolgerungen

Diese Untersuchung hat sich unter anderem mit der Auswirkung eines zwölf- wöchigen Trainingsprogramms befasst. Ziel war es mit Hilfe der Literatur und den durchgeführten Erhebungen Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob sich Dyspnoe als Long- COVID-19 spezifisches Symptom negativ auf die VO₂max auswirkt und ob durch eine mehrwöchige Trainingsintervention (AD oder CT) Long- COVID-19- Symptome gelindert werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen zum einen Hinweise darauf, dass Long- COVID- 19- Patient*innen, die an Dyspnoe leiden, schlechtere VO₂max- Werte aufweisen. Dieses Erkenntnis ist vor allem zur Gestaltung von Rehabilitationsprogrammen für diese Personen wichtig. Darüber hinaus sollten diese Personen ständig während des Trainings überwacht werden, um Überlastungen zu vermeiden. Zum andern hat sich gezeigt, dass sowohl reines Ausdauertraining als auch gemischtes Kraft- und Ausdauertraining zur Minderung der Long- COVID-19- spezifischen Symptome beitragen können. Da allerdings

auch bei der Kontrollgruppe nur knapp keine signifikante Minderung der Symptome nachweisbar war, ist weitere Forschung mit größeren Stichproben notwendig, um genauere Aussagen treffen zu können. Grundsätzlich kann aber auf Basis der Ergebnisse und weiterer Erkenntnisse aus anderen Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass sportliche Rehabilitationsmaßnahmen zukünftig eine wichtige Rolle bei der Genesung von Long- COVID- 19 einnehmen werden.

Literatur

- Afrisham, R., Jadidi, Y., Davoudi, M., Moayedi, K., Soliemanifar, O., Eleni Xirouchaki, C., Ashtary-Larky, D., Seyyedehbrahimi, S., & Alizadeh, S. (2023). Gastrointestinal, Liver, Pancreas, Oral and Psychological Long-term Symptoms of COVID-19 After Recovery: A Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 23(7), 852–868. <https://doi.org/10.2174/1389557523666221116154907>
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Tudor-Locke, C., ... & Leo, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1575-81. doi:10.1249/MSS.0b013e31821ece12
- Akhtar, Z., Chowdhury, F., Rahman, M., Ghosh, P. K., Ahmmed, M. K., Islam, M. A., Mott, J. A., & Davis, W. (2021). Seasonal influenza during the COVID-19 pandemic in Bangladesh. *PloS one*, 16(8), e0255646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255646>
- Al-Aly, Z., Bowe, B., & Xie, Y. (2022). Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 28(7), 1461–1467. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>
- Antonelli, M., Pujol, J. C., Spector, T. D., Ourselin, S., & Steves, C. J. (2022). Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet (London, England)*, 399(10343), 2263–2264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)
- Aparisi, Á., Ybarra-Falcón, C., García-Gómez, M., Tobar, J., Iglesias-Echeverría, C., Jaurrieta-Largo, S., Ladrón, R., Uribarri, A., Catalá, P., Hinojosa, W., Marcos-Mangas, M., Fernández-Prieto, L., Sedano-Gutiérrez, R., Cusacovich, I., Andaluz-Ojeda, D., de Vega-Sánchez, B., Recio-Platero, A., Sanz-Patiño, E., Calvo, D., Baladrón, C., ... San Román, J. A. (2021). Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: Insights from a Prospective Evaluation. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2591. <https://doi.org/10.3390/jcm10122591>
- Araújo, B. T. S., Barros, A. E. V. R., Nunes, D. T. X., Remígio de Aguiar, M. I., Mastroianni, V. W., de Souza, J. A. F., Fernandes, J., Campos, S. L., Brandão, D. C., & Dornelas de Andrade, A. (2023). Effects of continuous aerobic training associated with resistance training on maximal and submaximal exercise tolerance, fatigue, and quality of life of patients post-COVID-19. *Physiotherapy research international : the*

journal for researchers and clinicians in physical therapy, 28(1), e1972.
<https://doi.org/10.1002/pri.1972>

- Astin, R., Banerjee, A., Baker, M. R., Dani, M., Ford, E., Hull, J. H., Lim, P. B., McNarry, M., Morten, K., O'Sullivan, O., Pretorius, E., Raman, B., Soteropoulos, D. S., Taquet, M., & Hall, C. N. (2023). Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Experimental Physiology*, 108, 12– 27. <https://doi.org/10.1113/EP090802>
- Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Gieselmann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Cristanziano, V. D., Osebold, L., Roventa, M., Riaz, T., Tschernoster, N., Altmueller, J., Rose, L., Salomon, S., Priesner, V., Luers, J. C., Albus, C., Rosenkranz, S., ... Lehmann, C. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet regional health. Europe*, 6, 100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Ayoubkhani, D., Bermingham, C., Pouwels, K. B., Glickman, M., Nafilyan, V., Zaccardi, F., Khunti, K., Alwan, N. A., & Walker, A. S. (2022). Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 377, e069676. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>
- Barker-Davies, R. M., O'Sullivan, O., Senaratne, K. P. P., Baker, P., Cranley, M., Dharm-Datta, S., Ellis, H., Goodall, D., Gough, M., Lewis, S., Norman, J., Papadopoulou, T., Roscoe, D., Sherwood, D., Turner, P., Walker, T., Mistlin, A., Phillip, R., Nicol, A. M., Bennett, A. N., ... Bahadur, S. (2020). The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British journal of sports medicine*, 54(16), 949– 959. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>
- Bateman, L., Basted, A. C., Bonilla, H. F., Chheda, B. V., Chu, L., Curtin, J. M., Dempsey, T. T., Dimmock, M. E., Dowell, T. G., Felsenstein, D., Kaufman, D. L., Klimas, N. G., Komaroff, A. L., Lapp, C. W., Levine, S. M., Montoya, J. G., Natelson, B. H., Peterson, D. L., Podell, R. N., Rey, I. R., ... Yellman, B. P. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clinic proceedings*, 96(11), 2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07>.

- Bell, M. L., Catalfamo, C. J., Farland, L. V., Ernst, K. C., Jacobs, E. T., Klimentidis, Y. C., Jehn, M., & Pogreba-Brown, K. (2021). Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PloS one*, 16(8), e0254347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254347>
- Bellan, M., Soddu, D., Balbo, P. E., Baricich, A., Zeppego, P., Avanzi, G. C., Baldon, G., Bartolomei, G., Battaglia, M., Battistini, S., Binda, V., Borg, M., Cantaluppi, V., Castello, L. M., Clivati, E., Cisari, C., Costanzo, M., Croce, A., Cuneo, D., De Benedittis, C., ... Pirisi, M. (2021). Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA network open*, 4(1), e2036142. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>
- Benatti, F. B., & Pedersen, B. K. (2015). Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews. Rheumatology*, 11(2), 86–97. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.193>
- Benedetti, F., Aggio, V., Pratesi, M. L., Greco, G., & Furlan, R. (2020). Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Frontiers in psychiatry*, 11, 71. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00071>
- Besnier, F., Bérubé, B., Malo, J., Gagnon, C., Grégoire, C. A., Juneau, M., Simard, F., L'Allier, P., Nigam, A., Iglésies-Grau, J., Vincent, T., Talamonti, D., Dupuy, E. G., Mohammadi, H., Gayda, M., & Bherer, L. (2022). Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(7), 4133. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074133>
- Blackett, J. W., Wainberg, M., Elkind, M. S. V., & Freedberg, D. E. (2022). Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology*, 162(2), 648–650.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.040>
- Brawner, C. A., Ehrman, J. K., Bole, S., Kerrigan, D. J., Parikh, S. S., Lewis, B. K., Gindi, R. M., Keteyian, C., Abdul-Nour, K., & Keteyian, S. J. (2021). Inverse Relationship of Maximal Exercise Capacity to Hospitalization Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic proceedings*, 96(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.003>
- Bonilla, H., Quach, T., Tiwari, A., Bonilla, A., Miglis, M. G., Yang, P., Eggert, L., Sharifi, H., Ein Horomanski, A., Subramanian, L., Smirnoff, N., Simpson, H., Halawi, O., Sum-Ping, A., Kalinowski, Z., Patel, R., Shafer, L. & Geng, L. (2022). Myalgic

Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *MedRxiv*, 2022-08.

- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14(5), 377-81.
- Bornstein, S. R., Voit-Bak, K., Donate, T., Rodionov, R. N., Gainetdinov, R. R., Tselmin, S., Kanczkowski, W., Müller, G. M., Achleitner, M., Wang, J., Licinio, J., Bauer, M., Young, A. H., Thuret, S., Bechmann, N., & Straube, R. (2022). Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis?. *Molecular psychiatry*, 27(1), 34–37. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01148-4>
- Bowe, B., Xie, Y., & Al-Aly, Z. (2022). Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nature medicine*, 28(11), 2398–2405. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>
- Brenu, E. W., van Driel, M. L., Staines, D. R., Ashton, K. J., Hardcastle, S. L., Keane, J., Tajouri, L., Peterson, D., Ramos, S. B., & Marshall-Gradisnik, S. M. (2012). Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of translational medicine*, 10, 88. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-88>
- Brodin P. (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature medicine*, 27(1), 28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J. P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., Lambert, E., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*, 54(24), 1451–1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- Burtscher, J., Millet, G. P., & Burtscher, M. (2021). Low cardiorespiratory and mitochondrial fitness as risk factors in viral infections: implications for COVID-19. *British journal of sports medicine*, 55(8), 413–415. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103572>
- Cabrera Martimbianco, A. L., Pacheco, R. L., Bagattini, Â. M., & Riera, R. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A

- systematic review. *International journal of clinical practice*, 75(10), e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.143577>
- Caponnetto, P., Casu, M., Amato, M., Cocuzza, D., Galofaro, V., La Morella, A., Paladino, S., Pulino, K., Raia, N., Recupero, F., Resina, C., Russo, S., Terranova, L. M., Tiralongo, J., & Vella, M. C. (2021). The Effects of Physical Exercise on Mental Health: From Cognitive Improvements to Risk of Addiction. *International journal of environmental research and public health*, 18(24), 13384. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413384>
- Carfì, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli. (2020). Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., Bested, A. C., Flor-Henry, P., Joshi, P., Powels, A. C. P., Sherkey J. A. & Van de Sande, M. I. (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of chronic fatigue syndrome*, 11(1), 7-115.
- Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., Staines, D., Powles, A. C., Speight, N., Vallings, R., Bateman, L., Baumgarten-Austrheim, B., Bell, D. S., Carlo-Stella, N., Chia, J., Darragh, A., Jo, D., Lewis, D., Light, A. R., Marshall-Gradisnik, S., ... Stevens, S. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of internal medicine*, 270(4), 327–338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>
- Chen, C., Hauptert, S. R., Zimmermann, L., Shi, X., Fritsche, L. G., & Mukherjee, B. (2022). Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of infectious diseases*, 226(9), 1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
- Compagno, S., Palermi, S., Pescatore, V., Brugin, E., Sarto, M., Marin, R., Calzavara, V., Nizzetto, M., Scevola, M., Aloï, A., Biffi, A., Zanella, C., Carretta, G., Gallo, S., & Giada, F. (2022). Physical and psychological reconditioning in long COVID syndrome: Results of an out-of-hospital exercise and psychological - based rehabilitation program. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 41, 101080. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101080>
- Coscia, F., Mancinelli, R., Gigliotti, P. V., Checcaglini, F., & Fanò-Illic, G. (2023). Physical Activity Effects on Muscle Fatigue in Sport in Active Adults with Long COVID-19: An

- Observational Study. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 13(7), 1336. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071336>
- Cotler, J., Holtzman, C., Dudun, C., & Jason, L. A. (2018). A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 8(3), 66. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8030066>
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. (2020, 18. Dezember). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [COVID-19-Schnelleitfaden: Umgang mit den langfristigen Auswirkungen von COVID-19 - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](https://doi.org/10.1136/nh.2020.029000)
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Daynes, E., Gerlis, C., Chaplin, E., Gardiner, N., & Singh, S. J. (2021). Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chronic respiratory disease*, 18, 14799731211015691. <https://doi.org/10.1177/14799731211015691>
- da Silveira, M. P., da Silva Fagundes, K. K., Bizuti, M. R., Starck, É., Rossi, R. C., & de Resende E Silva, D. T. (2021). Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine*, 21(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00650-3>
- Décary, S., Gaboury, I., Poirier, S., Garcia, C., Simpson, S., Bull, M., Brown, D., & Daigle, F. (2021). Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 51(5), 197–200. <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.0106>
- Deng, J., Zhou, F., Hou, W., Silver, Z., Wong, C. Y., Chang, O., Huang, E., & Zuo, Q. K. (2021). The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1486(1), 90–111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
- Dennis, A., Wamil, M., Alberts, J., Oben, J., Cuthbertson, D. J., Wootton, D., Crooks, M., Gabbay, M., Brady, M., Hishmeh, L., Attree, E., Heightman, M., Banerjee, R.,

- Banerjee, A., & COVERSCAN study investigators (2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*, 11(3), e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
- Dennis, A., Cuthbertson, D. J., Wootton, D., Crooks, M., Gabbay, M., Eichert, N., Mouchti, S., Pansini, M., Roca-Fernandez, A., Thomaides-Brears, H., Kelly, M., Robson, M., Hishmeh, L., Attree, E., Heightman, M., Banerjee, R., & Banerjee, A. (2023). Multi-organ impairment and long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 116(3), 97–112. <https://doi.org/10.1177/01410768231154703>
- de Souza, F. R., Motta-Santos, D., Dos Santos Soares, D., de Lima, J. B., Cardozo, G. G., Guimarães, L. S. P., Negrão, C. E., & Dos Santos, M. R. (2021). Association of physical activity levels and the prevalence of COVID-19-associated hospitalization. *Journal of science and medicine in sport*, 24(9), 913–918. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2021.05.011>
- Dong, F., Liu, H. L., Dai, N., Yang, M., & Liu, J. P. (2021). A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *Journal of affective disorders*, 292, 172–188. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.060>
- Dorelli, G., Braggio, M., Gabbiani, D., Busti, F., Caminati, M., Senna, G., Girelli, D., Laveneziana, P., Ferrari, M., Sartori, G., Dalle Carbonare, L., Crisafulli, E., & On Behalf Of The Respicovid Study Investigators (2021). Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing amongst Subjects Recovering from COVID-19. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 507. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030507>
- Elizalde-Díaz, J. P., Miranda-Narváez, C. L., Martínez-Lazcano, J. C., & Martínez-Martínez, E. (2022). The relationship between chronic immune response and neurodegenerative damage in long COVID-19. *Frontiers in immunology*, 13, 1039427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039427>
- Enright, S. J., Unnithan, V. B., Heward, C., Withnall, L., & Davies, D. H. (2006). Wirkung von hochintensivem inspiratorischem Muskeltraining auf das Lungenvolumen, die Zwerchfelldicke und die körperliche Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden. *Physiotherapie*, 86(3), 345–354.
- Ezzatvar, Y., Ramírez-Vélez, R., Izquierdo, M., & Garcia-Hermoso, A. (2022). Physical activity and risk of infection, severity and mortality of COVID-19: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of data from 1 853 610 adults. *British*

journal of sports medicine, bjsports-2022-105733. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105733>

- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 92, 55–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
- Funke-Chambour, M., Feldmeyer, L., Hoepner, R., Huynh-Do, U., Maurer, B., Rexhaj, E., & Geiser, T. (2021). Das Long-COVID-Syndrom – ein neues Krankheitsbild nach COVID-19-Infekt. *Praxis*, 19(110), 7–377. <https://doi.org/382.10/1024-1661/a8157>
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., & Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of internal medicine*, 121(12), 953–959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>
- Freedberg, D. E., & Chang, L. (2022). Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it. *Current opinion in gastroenterology*, 38(6), 555–561. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000876>
- Frizzelli, A., Di Spigno, F., Moderato, L., Halasz, G., Aiello, M., Tzani, P., Manari, G., Calzetta, L., Pisi, R., Pelà, G., Piepoli, M., & Chetta, A. (2022). An Impairment in Resting and Exertional Breathing Pattern May Occur in Long-COVID Patients with Normal Spirometry and Unexplained Dyspnoea. *Journal of clinical medicine*, 11(24), 7388.
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of infection*, 81(6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Geraghty, K., Hann, M., & Kurtev, S. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *Journal of health psychology*, 24(10), 1318–1333. <https://doi.org/10.1177/1359105317726152>

- Gerwyn, M., & Maes, M. (2017). Mechanisms Explaining Muscle Fatigue and Muscle Pain in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a Review of Recent Findings. *Current rheumatology reports*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0628-x>
- Ghali, A., Lacout, C., Ghali, M., Gury, A., Delattre, E., Lavigne, C., & Urbanski, G. (2021). Warning Signals of Post-Exertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Retrospective Analysis of 197 Patients. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2517. <https://doi.org/10.3390/jcm10112517>
- González-Hermosillo, J. A., Martínez-López, J. P., Carrillo-Lampón, S. A., Ruiz-Ojeda, D., Herrera-Ramírez, S., Amezcua-Guerra, L. M., & Martínez-Alvarado, M. D. R. (2021). Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain sciences*, 11(6), 760. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060760>
- Guler, S. A., Ebner, L., Aubry-Beigelman, C., Bridevaux, P. O., Brutsche, M., Clarenbach, C., Garzoni, C., Geiser, T. K., Lenoir, A., Mancinetti, M., Naccini, B., Ott, S. R., Piquilloud, L., Prella, M., Que, Y. A., Soccal, P. M., von Garnier, C., & Funke-Chambour, M. (2021). Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *The European respiratory journal*, 57(4), 2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., Fromson, J. A., Xu, Y., Liu, X., Xu, H., Zhang, T., Lu, Y., Chen, X., Hu, H., Tang, Y., Yang, S., Zhou, H., Wang, X., Chen, H., Wang, Z., ... Yang, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.038>
- Halaris A. (2019). Inflammation and depression but where does the inflammation come from?. *Current opinion in psychiatry*, 32(5), 422–428. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000531>

- Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Hausotter, W. (2022). Long-und Post-COVID versus Chronic Fatigue Syndrome: Chronische Erschöpfungssyndrome im Vergleich. *DNP–Die Neurologie & Psychiatrie*, 23(5), 32-36.
- Higashimoto, Y., Ando, M., Sano, A., Saeki, S., Nishikawa, Y., Fukuda, K., & Tohda, Y. (2020). Effect of pulmonary rehabilitation programs including lower limb endurance training on dyspnea in stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory investigation*, 58(5), 355–366. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.05.010>
- Hockele, L. F., Sachet Affonso, J. V., Rossi, D., & Eibel, B. (2022). Pulmonary and Functional Rehabilitation Improves Functional Capacity, Pulmonary Function and Respiratory Muscle Strength in Post COVID-19 Patients: Pilot Clinical Trial. *International journal of environmental research and public health*, 19(22), 14899. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214899>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Hui, D. S., Wong, K. T., Ko, F. W., Tam, L. S., Chan, D. P., Woo, J., & Sung, J. J. (2005). The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*, 128(4), 2247–2261. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
- Jack, S., Rossiter, H. B., Warburton, C. J., & Whipp, B. J. (2003). Behavioral influences and physiological indices of ventilatory control in subjects with idiopathic hyperventilation. *Behavior modification*, 27(5), 637–652. <https://doi.org/10.1177/0145445503256318>
- Jarrott, B., Head, R., Pringle, K. G., Lumbers, E. R., & Martin, J. H. (2022). "LONG COVID"- A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacology research & perspectives*, 10(1), e00911. <https://doi.org/10.1002/prp2.911>

- Jason, L. A., & Sunnquist, M. (2018). The Development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, Expanded, Brief, and Pediatric Versions. *Frontiers in pediatrics*, 6, 330. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00330>
- Jason, L. A., Katz, B. Z., Sunnquist, M., Torres, C., Cotler, J., & Bhatia, S. (2020). The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. *Child & youth care forum*, 49(4), 563–579. <https://doi.org/10.1007/s10566-019-09543-3>
- Jason, L. A., & Dorri, J. A. (2022). ME/CFS and Post-Exertional Malaise among Patients with Long COVID. *Neurology international*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010001>
- Jason, L. A., & Islam, M. F. (2022). A classification system for Post-Acute Sequelae of SARS CoV-2 Infection. *Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics*, 3(1), 38-51.
- Jimeno-Almazán, A., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz, B., Courel-Ibáñez, J., & Pallarés, J. G. (2022). Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 10.1152/jappphysiol.00489.2022. Advance online publication. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2022#>
- Jing, H., Wu, X., Xiang, M., Liu, L., Novakovic, V. A., & Shi, J. (2022). Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Frontiers in immunology*, 13, 992384. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.992384>
- Jordan, S., Starker, A., Krug, S., Manz, K., Moosburger, R., Schienkiewitz, A., Varnaccia, G., Zeiher, J., Wachter, B., & Loss, J. (2020). Gesundheitsverhalten und COVID-19: Erste Erkenntnisse zur Pandemie.
- Kandola, A., Vancampfort, D., Herring, M., Rebar, A., Hallgren, M., Firth, J., & Stubbs, B. (2018). Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Current psychiatry reports*, 20(8), 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0923-x>
- Kaseda, E. T., & Levine, A. J. (2020). Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *The Clinical neuropsychologist*, 34(7-8), 1498–1514. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>

- Kass, D. A., Duggal, P., & Cingolani, O. (2020). Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1544–1545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
- Khraisat, B., Toubasi, A., AlZoubi, L., Al-Sayegh, T., & Mansour, A. (2022). Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 26(3), 234–243. <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1993924>
- Keller, B. A., Pryor, J. L., & Giloteaux, L. (2014). Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂peak indicates functional impairment. *Journal of translational medicine*, 12, 104. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-104>
- Kiekens, C., Boldrini, P., Andreoli, A., Avesani, R., Gamna, F., Grandi, M., Lombardi, F., Lusuardi, M., Molteni, F., Perboni, A., & Negrini, S. (2020). Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 56(3), 323–326. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06305-4>
- Klok, F. A., Boon, G. J. A. F., Barco, S., Endres, M., Geelhoed, M. J. J., Knauss, S., ... & Siegerink, B. (2020). The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*, 56(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., Doolittle, T. H., Gandek, B., Gleit, M. A., Guerriero, R. T., Kornish, R. J., 2nd, Ware, N. C., Ware, J. E., Jr, & Bates, D. W. (1996). Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *The American journal of medicine*, 101(3), 281–290. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00174-X)
- Kujawski, S., Cossington, J., Słomko, J., Dawes, H., Strong, J. W., Estevez-Lopez, F., Murovska, M., Newton, J. L., Hodges, L., & Zalewski, P. (2020). Prediction of Discontinuation of Structured Exercise Programme in Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3436. <https://doi.org/10.3390/jcm9113436>
- Kujawski, S., Cossington, J., Słomko, J., Zawadka-Kunikowska, M., Tafil-Klawe, M., Klawe, J. J., Buszko, K., Jakovljevic, D. G., Kozakiewicz, M., Morten, K. J., Dawes, H., Strong, J. W. L., Murovska, M., Van Oosterwijck, J., Estevez-Lopez, F., Newton, J.

- L., Hodges, L., Zalewski, P., & On Behalf Of The European Network On Me/Cfs Euromene (2021). Relationship between Cardiopulmonary, Mitochondrial and Autonomic Nervous System Function Improvement after an Individualised Activity Programme upon Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Journal of clinical medicine*, 10(7), 1542. <https://doi.org/10.3390/jcm10071542>
- Kvam, S., Kleppe, C. L., Nordhus, I. H., & Hovland, A. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 202, 67–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.063>
- Lechner-Scott, J., Levy, M., Hawkes, C., Yeh, A., & Giovannoni, G. (2021). Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Multiple sclerosis and related disorders*, 55, 103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>
- Lerum, T. V., Aaløkken, T. M., Brønstad, E., Aarli, B., Ikdahl, E., Lund, K. M. A., Durheim, M. T., Rodriguez, J. R., Meltzer, C., Tonby, K., Stavem, K., Skjønberg, O. H., Ashraf, H., & Einvik, G. (2021). Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *The European respiratory journal*, 57(4), 2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Lin, W. C., Huang, T. Y., Liu, C. Y., Yeh, M. L., Yu, C. H., & Hwang, S. L. (2016). Validation of the Clinical COPD Questionnaire in Taiwan. *COPD*, 13(3), 360–366. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1094456>
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Henry, B. M. (2023). COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023?. *Polish archives of internal medicine*, 133(4), 16402. <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>
- Liu, C., Pan, W., Li, L., Li, B., Ren, Y., & Ma, X. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among patients with COVID-19: A meta-analysis of quality effects model. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110516. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110516>
- Maglietta, G., Diodati, F., Puntoni, M., Lazzarelli, S., Marcomini, B., Patrizi, L., & Caminiti, C. (2022). Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 11(6), 1541. <https://doi.org/10.3390/jcm11061541>

- Maltais, F., LeBlanc, P., Jobin, J., Bérubé, C., Bruneau, J., Carrier, L., Breton, M. J., Falardeau, G., & Belleau, R. (1997). Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(2), 555–561. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032194>
- Mancini, D. M., Brunjes, D. L., Lala, A., Trivieri, M. G., Contreras, J. P., & Natelson, B. H. (2021). Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC. Heart failure*, 9(12), 927–937. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.10.002>
- Marmion, B. P., Sukocheva, O., Storm, P. A., Lockhart, M., Turra, M., Kok, T., Ayres, J., Routledge, H., & Graves, S. (2009). Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of *Coxiella burnetii* in the host—implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 102(10), 673–684. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp077>
- Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
- Mazza, M. G., Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., Ciceri, F., COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Rovere-Querini, P., & Benedetti, F. (2021). Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain, behavior, and immunity*, 94, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
- Mazza, M. G., Palladini, M., Poletti, S., & Benedetti, F. (2022). Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS drugs*, 36(7), 681–702. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>
- Mazza, M. G., Zanardi, R., Palladini, M., Rovere-Querini, P., & Benedetti, F. (2022). Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.09.009>
- Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., & De Palma, G. (2021). Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *Journal of neurology*, 268(12), 4422–4428.

- McNarry, M. A., Berg, R. M. G., Shelley, J., Hudson, J., Saynor, Z. L., Duckers, J., Lewis, K., Davies, G. A., & Mackintosh, K. A. (2022). Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *The European respiratory journal*, 60(4), 2103101. <https://doi.org/10.1183/13993003.03101-2021>
- Mejia-Renteria, H., Travieso, A., Sagir, A., Martínez-Gómez, E., Carrascosa-Granada, A., Toya, T., Núñez-Gil, I. J., Estrada, V., Lerman, A., & Escaned, J. (2021). In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *International journal of cardiology*, 345, 153–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.140>
- Meringer, H., & Mehandru, S. (2022). Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(6), 345–346. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00611-z>
- Miners, S., Kehoe, P. G., & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>
- Mohamed-Hussein, A. A. R., Amin, M. T., Makhlof, H. A., Makhlof, N. A., Galal, I., Abd-Elal, H. K., Abdeltawab, D., Kholief, K. M. S., & Hashem, M. K. (2021). Non-hospitalised COVID-19 patients have more frequent long COVID-19 symptoms. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 25(9), 732–737. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0135>
- Moreno-Cabañas, A., Ortega, J. F., Morales-Palomo, F., Ramirez-Jimenez, M., Alvarez-Jimenez, L., & Mora-Rodriguez, R. (2021). Concurrent endurance and resistance training enhances muscular adaptations in individuals with metabolic syndrome. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 31(7), 1440–1449. <https://doi.org/10.1111/sms.13950>
- Morris, G., Berk, M., Galecki, P., & Maes, M. (2014). The emerging role of autoimmunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/cfs). *Molecular neurobiology*, 49(2), 741–756. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8553-0>
- Morrow, A., Gray, S. R., Bayes, H. K., Sykes, R., McGarry, E., Anderson, D., Boiskin, D., Burke, C., Cleland, J. G. F., Goodyear, C., Ibbotson, T., Lang, C. C., McConnachie, Mair, F., Mangion, K., Patel, M., Sattar, N., Taggart, D., Taylor, R., Dawkes, S., ... Berry, C. (2022). Prevention and early treatment of the long-term physical effects of COVID-19 in adults: design of a randomised controlled trial of resistance exercise-CISCO-21. *Trials*, 23(1), 660. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06632-y>

- Motiejunaite, J., Balagny, P., Arnoult, F., Mangin, L., Bancal, C., d'Ortho, M. P., & Fria-Masson, J. (2021). Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors?. *Frontiers in physiology*, 11, 614590. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.614590>
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., & Devinsky, O. (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*, 10, 43. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-43>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz D., Der- Nigoghossian, N., Liyanage- Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., ... & Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601-615.
- Nasreen, S., Chung, H., He, S., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Buchan, S. A., Fell, D. B., Austin, P. C., Schwartz, K. L., Sundaram, M. E., Calzavara, A., Chen, B., Tadrous, M., Wilson, K., Wilson, S. E., Kwong, J. C., & Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators (2022). Effectiveness of COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. *Nature microbiology*, 7(3), 379–385. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01053-0>
- Ngai, J. C., Ko, F. W., Ng, S. S., To, K. W., Tong, M., & Hui, D. S. (2010). The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 15(3), 543–550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>
- Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3), 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
- Nieman D. C. (2021). Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. *Current sports medicine reports*, 20(8), 395–401. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000867>
- Nordvig, A. S., Fong, K. T., Willey, J. Z., Thakur, K. T., Boehme, A. K., Vargas, W. S., Smith, C. J., & Elkind, M. S. V. (2021). Potential Neurologic Manifestations of COVID-19. *Neurology. Clinical practice*, 11(2), e135–e146. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>

- Nopp, S., Moik, F., Klok, F. A., Gattinger, D., Petrovic, M., Vonbank, K., Koczulla, A. R., Ay, C., & Zwick, R. H. (2022). Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 101(6), 593–601. <https://doi.org/10.1159/000522118>
- Notarte, K. I., Catahay, J. A., Velasco, J. V., Pastrana, A., Ver, A. T., Pangilinan, F. C., Peligro, P. J., Casimiro, M., Guerrero, J. J., Gellaco, M. M. L., Lippi, G., Henry, B. M., & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2022). Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 53, 101624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>
- Olsen, S. J., Azziz-Baumgartner, E., Budd, A. P., Brammer, L., Sullivan, S., Pineda, R. F., Cohen, C., & Fry, A. M. (2020). Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(37), 1305–1309. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>
- Olsen, S. J., Winn, A. K., Budd, A. P., Prill, M. M., Steel, J., Midgley, C. M., Kniss, K., Burns, E., Rowe, T., Foust, A., Jasso, G., Merced-Morales, A., Davis, C. T., Jang, Y., Jones, J., Daly, P., Gubareva, L., Barnes, J., Kondor, R., Sessions, W., ... Silk, B. J. (2021). Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, 2020-2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(29), 1013–1019. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7029a1>
- O'Mahoney, L. L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., Zhang, A., Karamchandani, U., Simms-Williams, N., Cassambai, S., Ardavani, A., Wilkinson, T. J., Hawthorne, G., Curtis, F., Kingsnorth, A. P., Almaghaw, A., Ward, T., Ayoubkhani, D., Banerjee, A., Calvert, M., Shafran, R., ... Khunti, K. (2022). The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 55, 101762. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>
- Ostergaard L. (2021). SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiological reports*, 9(3), e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>

- Patell, R., Bogue, T., Koshy, A., Bindal, P., Merrill, M., Aird, W. C., Bauer, K. A., & Zwicker, J. I. (2020). Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*, 136(11), 1342–1346. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007938>
- Perez, T., Burgel, P. R., Paillasseur, J. L., Caillaud, D., Deslée, G., Chanez, P., Roche, N., & INITIATIVES BPCO Scientific Committee (2015). Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 1663–1672. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82408>
- Pink, I., & Welte, T. (2022). Häufigkeit, Spektrum und Risikofaktoren von Long-COVID. *Die Innere Medizin*, 63(8), 813-818.
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*, 320(19), 2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
- Piotrowicz, K., Gąsowski, J., Michel, J. P., & Veronese, N. (2021). Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging clinical and experimental research*, 33(10), 2887–2898. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01942-8>
- Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V., & Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic advances in infectious disease*, 8, 20499361211009385. <https://doi.org/10.1177/20499361211009385>
- Puchner, B., Sahanic, S., Kirchmair, R., Pizzini, A., Sonnweber, B., Wöll, E., ... & Löffler-Ragg, J. (2021). Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 189-198.
- Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Putz, C., Haunhorst, S., & Bloch, W. (2021). Post-acute COVID-19 ("long-COVID"): Persistent symptoms, possible causes, and symptom-led post-acute COVID-19 management to regain physical performance (Scoping Review). *Sports Orthopaedics and Traumatology*, 37(3), 214-225.
- Renz-Polster, H., & Scheibenbogen, C. (2022). Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-

Syndrom [Post-COVID syndrome with fatigue and exercise intolerance: myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome]. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*, 63(8), 830–839. <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01369-x>

- Rochester, C. L., Vogiatzis, I., Holland, A. E., Lareau, S. C., Marciniuk, D. D., Puhan, M. A., Spruit, M. A., Masefield, S., Casaburi, R., Clini, E. M., Crouch, R., Garcia-Aymerich, J., Garvey, C., Goldstein, R. S., Hill, K., Morgan, M., Nici, L., Pitta, F., Ries, A. L., Singh, S. J., ... ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation (2015). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(11), 1373–1386. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1966ST>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7), 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Roman, P. C., Kirtland, K., Zell, E. R., Jones-Jack, N., Shaw, L., Shrader, L., Sprague, C., Schultz, J., Le, Q., Nalla, A., Kuramoto, S., Cheng, I., Woinarowicz, M., Robison, S., Robinson, S., Meder, K., Murphy, A., Gibbs-Scharf, L., Harris, L., & Murthy, B. P. (2021). Influenza Vaccinations During the COVID-19 Pandemic - 11 U.S. Jurisdictions, September-December 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(45), 1575–1578. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7045a3>
- Rooney, S., Webster, A., & Paul, L. (2020). Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Physical therapy*, 100(10), 1717–1729. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa129>
- Rossi Ferrario, S., Panzeri, A., Cerutti, P., & Sacco, D. (2021). The psychological experience and intervention in post-acute COVID-19 inpatients. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 413-422.
- Saha, A. K., Schmidt, B. R., Wilhelmy, J., Nguyen, V., Do, J., Suja, V. C., Nemat-Gorgani, M., Ramasubramanian A. K. & Davis, R. W. (2018). Erythrocyte deformability as a potential biomarker for chronic fatigue syndrome. *Blood*, 132, 4874.
- Schwendinger, F., Knaier, R., Radtke, T., & Schmidt-Trucksäss, A. (2023). Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 53(1), 51–74. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01751-7>

- Scudiero, O., Lombardo, B., Brancaccio, M., Mennitti, C., Cesaro, A., Fimiani, F., ... & Frisso, G. (2021). Exercise, immune system, nutrition, respiratory and cardiovascular diseases during COVID-19: a complex combination. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 904.
- Seattle Flu Alliance (2022). *Pathogens*. Zugriff am 3. Mai 2023 unter <https://seattleflu.org/pathogens>
- Simpson, R., & Robinson, L. (2020). Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 99(6), 470-474.
- Singh, I., Joseph, P., Heerdt, P. M., Cullinan, M., Lutchmansingh, D. D., Gulati, M., Possick, J. D., Systrom, D. M., & Waxman, A. B. (2022). Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*, 161(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.010>
- Siripanthong, B., Asatryan, B., Hanff, T. C., Chatha, S. R., Khanji, M. Y., Ricci, F., Muser, D., Ferrari, V. A., Nazarian, S., Santangeli, P., Deo, R., Cooper, L. T., Jr, Mohiddin, S. A., & Chahal, C. A. A. (2022). The Pathogenesis and Long-Term Consequences of COVID-19 Cardiac Injury. *JACC. Basic to translational science*, 7(3), 294–308. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.10.011>
- Spagnolo, P., Balestro, E., Aliberti, S., Cocconcelli, E., Biondini, D., Della Casa, G., Sverzellati, N. & Maher, T. M. (2020). Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 750-752.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W. D., Pitta, F., Sewell, L., Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R., Franssen, F. M., Casaburi, R., Vercoulen, J. H., Vogiatzis, I., Gosselink, R., ... ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), e13–e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Stam, H. J., Stucki, G., Bickenbach, J., & European Academy of Rehabilitation Medicine (2020). Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *Journal of rehabilitation medicine*, 52(4), jrm00044. <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>
- Straus, S. E., Tosato, G., Armstrong, G., Lawley, T., Preble, O. T., Henle, W., Davey, R., Pearson, G., Epstein, J., & Brus, I. (1985). Persisting illness and fatigue in adults

- with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Annals of internal medicine*, 102(1), 7–16. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-1-7>
- Sukocheva, O. A., Maksoud, R., Beeraka, N. M., Madhunapantula, S. V., Sinelnikov, M., Nikolenko, V. N., Neganova, M. E., Klochkov, S. G., Amjad Kamal, M., Staines, D. R., & Marshall-Gradisnik, S. (2022). Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of advanced research*, 40, 179–196. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013>
- Sultan, S., Altayar, O., Siddique, S. M., Davitkov, P., Feuerstein, J. D., Lim, J. K., Falck-Ytter, Y., El-Serag, H. B., & AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org (2020). AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*, 159(1), 320–334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
- Sunjaya, A., Poulos, L., Reddel, H., & Jenkins, C. (2022). Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respiratory medicine*, 203, 106984. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106984>
- Szeghy, R. E., Province, V. M., Stute, N. L., Augenreich, M. A., Koontz, L. K., Stickford, J. L., Stickford, A. S. L., & Ratchford, S. M. (2022). Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Experimental physiology*, 107(7), 694–707. <https://doi.org/10.1113/EP089481>
- Tartibian, B., Khayat, S. M. A., Maleki, B. H., & Chehrizi, M. (2022). The Effects of Exercise Training on Recovery of Biochemical and Hematological Outcomes in Patients Surviving COVID-19: A Randomized Controlled Assessor-Blinded Trial. *Sports medicine - open*, 8(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00546-4>
- Tempia, S., Walaza, S., Bhiman, J. N., McMorrow, M. L., Moyes, J., Mkhencele, T., Meiring, S., Quan, V., Bishop, K., McAnerney, J. M., von Gottberg, A., Wolter, N., Du Plessis, M., Treurnicht, F. K., Hellferscee, O., Dawood, H., Naby, F., Variava, E., Siwele, C., Baute, N., ... Cohen, C. (2021). Decline of influenza and respiratory syncytial virus detection in facility-based surveillance during the COVID-19 pandemic, South Africa, January to October 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(29), 2001600. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2001600>
- Tobler, D. L., Pruzansky, A. J., Naderi, S., Ambrosy, A. P., & Slade, J. J. (2022). Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular

- Clinician. *Current atherosclerosis reports*, 24(7), 563–570.
<https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
- Torres-Castro, R., Vasconcello-Castillo, L., Alsina-Restoy, X., Solis-Navarro, L., Burgos, F., Puppo, H., & Vilaró, J. (2021). Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*, 27(4), 328–337.
<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
- Troyer, E. A., Kohn, J. N., & Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 34–39.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
- Twomey, R., DeMars, J., Franklin, K., Culos-Reed, S. N., Weatherald, J., & Wrightson, J. G. (2022). Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Physical therapy*, 102(4), pzac005.
<https://doi.org/10.1093/ptj/pzac005>
- Ujiie, M., Tsuzuki, S., Nakamoto, T., & Iwamoto, N. (2021). Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging infectious diseases*, 27(11), 2969–2970. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211565>
- Wang, T. J., Chau, B., Lui, M., Lam, G. T., Lin, N., & Humbert, S. (2020). Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 99(9), 769–774.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001505>
- Weatherald, J., Philipenko, B., Montani, D., & Laveneziana, P. (2021). Ventilatory efficiency in pulmonary vascular diseases. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 30(161), 200214.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0214-2020>
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. (2021, 6. Oktober). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
- Xin, M., Luo, S., She, R., Yu, Y., Li, L., Wang, S., Ma, L., Tao, F., Zhang, J., Zhao, J., Li, L., Hu, D., Zhang, G., Gu, J., Lin, D., Wang, H., Cai, Y., Wang, Z., You, H., Hu, G., ... Lau, J. T. (2020). Negative cognitive and psychological correlates of mandatory quarantine during the initial COVID-19 outbreak in China. *The American psychologist*, 75(5), 607–617. <https://doi.org/10.1037/amp0000692>
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*, 28(3), 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*, 53(10), 737-754.
- Zavorsky, G. S., & Smoliga, J. M. (2017). The association between cardiorespiratory fitness and pulmonary diffusing capacity. *Respiratory physiology & neurobiology*, 241, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.03.007>
- Zhang, F., Zhong, Y., Qin, Z., Li, X., & Wang, W. (2021). Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 100(9), e24930. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024930>
- Zhao, Y. M., Shang, Y. M., Song, W. B., Li, Q. Q., Xie, H., Xu, Q. F., Jia, J. L., Li, L. M., Mao, H. L., Zhou, X. M., Luo, H., Gao, Y. F., & Xu, A. G. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Ähnlichkeiten CFS/ ME und Long- COVID- 19 (Coscia et al., 2023).	18
Abb. 2: Einfluss von Sport auf Infektionsrisiko (Nieman, 2020.).	24
Abbildung 3: Kreisdiagramm der 5 häufigsten Symptome in der ersten Stichprobe	31
Abb. 4: VO ₂ peak- Mittelwerte der Dyspnoe- Gruppen	32
Abbildung 5: Fünf häufigsten Symptome in der Stichprobe für zweite Forschungsfrage zu T0.	34
Abbildung 6: Fünf häufigsten Symptome in der Stichprobe für zweite Forschungsfrage zu T2.	35
Abbildung 7: Mittlere Veränderung der Symptomanzahl pro Gruppe über die Zeit (12 Wochen).	36

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Baseline- Tabelle für Stichprobe der ersten Forschungsfrage	30
Tab. 2: Häufigkeit der einzelnen Long- COVID- spezifischen Symptome (erste Forschungsfrage).....	30
Tab. 3: Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Dyspnoe und VO ₂ peak.....	31
Tab. 4: Baseline- Tabelle für Stichprobe der zweiten Forschungsfrage zu T0	33
Tab. 5: Long- COVID- 19 spezifische Symptomanzahl zum Zeitpunkt T0 (zweite Forschungsfrage).....	33
Tab. 6: Long- COVID- 19 spezifische Symptome zum Zeitpunkt T2 (zweite Forschungsfrage).....	34
Tab. 7: Mittlere Symptomanzahl in den drei Gruppen (AD, CT und KG) zum Zeitpunkt T0.	35
Tab. 8: Ergebnisse separater t- Tests für die drei Gruppen.....	36