

Aus dem Zentrum Allgemeinmedizin
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Leitung: Prof. Dr. med. Johannes Jäger, MME

Effekte eines zehnwöchigen individualisierten Kraft- und Ausdauer- trainings auf ausgewählte Symptome des Post-COVID-Syndroms

Eine randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Theoretischen Medizin der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Andreas Barz
geboren am: 25. Januar 1992 in Rotthalmünster

Zusammenfassung

Beim Post-COVID-Syndrom handelt es sich um eine multisystemische chronische Erkrankung, die nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten kann. Obwohl eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome beschrieben wird, gilt chronische Fatigue als Leitsymptom. Etwa die Hälfte der Betroffenen zeigt zudem Anzeichen einer Post-exertionellen Malaise, die sich typischerweise in Form von Zustandsverschlechterungen nach körperlicher Belastung präsentiert. Trotz erster Befunde zu den Pathomechanismen ist die Pathophysiologie bisher noch nicht abschließend geklärt. Aktuelle Leitlinien empfehlen individualisiertes körperliches Training als Möglichkeit der Krankheitsbewältigung. Obwohl erste Studien die Wirksamkeit von körperlichem Training bestätigen, liegen auch Berichte von Zustandsverschlechterungen infolge körperlicher Belastung vor. Bisher fehlen evidenzbasierte Ansätze zur Individualisierung der Trainingstherapie beim Post-COVID-Syndrom.

Aus diesem Grund wurde eine zehnwöchige randomisiert-kontrollierte Multicenter-Studie durchgeführt, die die Wirksamkeit eines individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertrainings bei Post-COVID-Betroffenen untersucht. Hierfür wurden Personen, die die Diagnosekriterien des Post-COVID-Syndroms erfüllten und chronische Fatigue aufwiesen, in zwei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe (INT) trainierte über zehn Wochen in einer von 19 kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen, während die Warte-Kontrollgruppe (KON) in dieser Zeit ihre Lebensgewohnheiten beibehielt. Hauptzielparameter waren Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form 12, SF-12) sowie die funktionelle Ausdauer (Chester Step Test, CST) und Parameter der Handgriffkraft. Darüber hinaus wurden Parameter der objektiven Fatigability sowie der Post-exertionellen Malaise (DePaul Symptom Questionnaire-Post Exertional Malaise, DSQ-PEM) erfasst. In die finale Datenauswertung wurden 118 Personen (KON: n = 60, INT: n = 58) eingeschlossen. Die individuelle Trainingsbelastung wurde entsprechend der tagesaktuellen Fatigue angepasst. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Fatigue (FSS: -1,14) sowie signifikante Verbesserungen der psychischen (SF-12: 5,94) und physischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12: 4,33) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch die funktionelle Ausdauer (CST: 22,72 Schritte) sowie die maximale (1,45 kg) und mittlere Handgriffkraft (1,97 kg) verbesserte sich in INT signifikant im Vergleich zu KON. Die Intervention hatte keinen Effekt auf die Fatigability sowie den DSQ-PEM. Das Training war nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Zustandsverschlechterung assoziiert.

Die Studie weist nach, dass ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining in kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen eine effektive Maßnahme

zur Verbesserung der Fatigue, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit beim Post-COVID-Syndrom darstellt. Erhöhte DSQ-PEM-Werte stellen dabei keine absolute Kontraindikation dar, sofern das Training individualisiert und symptomorientiert erfolgt. Die Anpassung der Belastung an die tagesaktuelle Fatigue hat sich als praktikabler und wirksamer Ansatz zur Steuerung der Belastung bei dieser Patientengruppe erwiesen.

Abstract

Post-COVID syndrome is a multisystemic chronic condition that can occur following an infection with SARS-CoV-2. Although a wide variety of symptoms have been described, chronic fatigue is considered the leading symptom. Around half of those affected also show signs of post-exertional malaise, which typically manifests as a worsening of symptoms following physical exertion. Despite first findings on the underlying mechanisms, the pathophysiology is not yet fully understood. Current guidelines recommend individualized physical training as a way to alleviate symptoms. While initial studies confirm the effectiveness of physical exercise, there are also reports of deteriorations in condition due to exertion. So far, evidence-based approaches for individualizing exercise therapy in post-COVID syndrome are lacking.

For this reason, a ten-week randomized controlled multicentre study was conducted to examine the effectiveness of individualized and symptom-titrated resistance and aerobic training in individuals affected by post-COVID. Participants who met the diagnostic criteria for post-COVID syndrome and reported chronic fatigue were randomly assigned to two groups. The intervention group (INT) trained over ten weeks in one of 19 commercial fitness and health centres, while the waitlist control group (KON) maintained their usual lifestyle during this time. Primary outcome measures included fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS), health-related quality of life (Short Form 12, SF-12), as well as functional aerobic capacity (Chester Step Test, CST) and handgrip strength parameters. Additionally, parameters of objective fatigability and post-exertional malaise (DePaul Symptom Questionnaire–Post Exertional Malaise, DSQ-PEM) were obtained. A total of 118 individuals (KON: $n = 60$, INT: $n = 58$) were included in the final data analysis. Training intensity was adapted to the participants' daily fatigue levels.

The results showed a significant reduction in fatigue (FSS: -1.14) as well as significant improvements in mental (SF-12: 5.94) and physical health-related quality of life (SF-12: 4.33) in the intervention group compared to the control group. Functional aerobic capacity (CST: $+22.72$ steps) as well as maximum (1.45 kg) and average handgrip strength (1.97 kg) also improved significantly in INT compared to KON. The intervention had no effect on fatigability or the DSQ-PEM scores. The training was not associated with an increased risk of symptom worsening.

The study demonstrates that individualized and symptom-titrated resistance and aerobic training in commercial fitness and health facilities is an effective intervention to improve fatigue, health-related quality of life, and physical performance in individuals with post-COVID syndrome. Elevated DSQ-PEM scores do not represent an absolute contraindication, provided that training is individualized and symptom-titrated. Adjusting the training load according to

daily fatigue has proven to be a practical and effective approach for load management in this patient population.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	2
Abstract	4
Inhaltsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Einleitung und Problemstellung	13
2 Theoretischer Hintergrund	15
2.1 SARS-CoV-2-Infektion.....	15
2.2 Definitionen und Diagnosekriterien	16
2.3 Epidemiologie und Prävalenz	18
2.3.1 Heterogene Forschungsmethoden	19
2.3.2 Prävalenz in kontrollierten Studien	19
2.3.3 Symptomausprägung	21
2.3.4 Virusvarianten	23
2.4 Ursachen und Pathomechanismen	23
2.4.1 Psychosoziale Faktoren	24
2.4.1.1 Ängste und Krankheitsüberzeugungen.....	24
2.4.1.2 Soziale Medien und Nocebo-Effekt	25
2.4.1.3 Biopsychosoziales Krankheitsverständnis	27
2.4.2 Hospitalisierung und intensivmedizinische Behandlung	28
2.4.3 Viruspersistenz und Reaktivierung latenter Viren	29
2.4.4 Mitochondriale Dysfunktion	30
2.4.5 Autoimmunität	32
2.4.6 Chronische Entzündungen	34
2.4.7 Fazit zu den Krankheitsursachen.....	37
2.5 Symptomatik.....	37
2.5.1 Fatigue	39
2.5.1.1 Prävalenz der Post-COVID-Fatigue.....	40
2.5.1.2 Fatigue und Fatigability	40
2.5.1.3 Neurobiologie der Fatigue.....	42
2.5.2 Körperliche Leistungsfähigkeit	43
2.5.3 Post-exertionelle Malaise	46
2.5.4 Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	49
2.6 Training zur Krankheitsbewältigung und Therapie	50
2.6.1 Trainingsstudien	51
2.6.2 Training und Post-exertionelle Malaise	54
2.7 Zusammenfassende Bewertung des Forschungsstandes	55
3 Untersuchungsziel und Hypothesen.....	57
4 Methodik.....	60

4.1 Studiendesign	60
4.2 Probandenstichprobe und Randomisierung	61
4.3 Studienzentren	62
4.4 Messmethodik	63
4.4.1 Vorscreening	64
4.4.2 Patient-Reported Outcome Measures	64
4.4.2.1 Fatigue	65
4.4.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	65
4.4.2.3 Post-exertionelle Malaise	65
4.4.3 Sportmotorische Verfahren	65
4.4.3.1 Handgriffkraftmessung	66
4.4.3.2 Funktionelle Ausdauer	67
4.5 Trainingsintervention	69
4.5.1 Individualisierter und symptomorientierter Ansatz	69
4.5.2 Trainingsunterweisung und -betreuung	71
4.5.3 Kraft- und Ausdauertraining	72
4.6 Untersuchungsablauf	74
4.7 Statistische Verfahren	75
5 Ergebnisse	77
5.1 Probanden	78
5.2 SARS-CoV-2-Infektion	79
5.3 Dropout und Adhärenz	82
5.4 Digitale Datenerhebung	83
5.5 Fatigue	83
5.5.1 Fatigue Ratios	83
5.5.2 Recovery Ratio	84
5.6 Handgriffkraft	84
5.7 Funktionelle Ausdauer	85
5.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	85
5.9 Post-exertionelle Malaise	85
6 Diskussion	87
6.1 Stichprobe	87
6.1.1 Alter und Geschlecht	87
6.1.2 Symptome	88
6.1.3 Dropouts und Adhärenz	89
6.2 Fatigue und Fatigability	92
6.3 Körperliche Leistungsfähigkeit	94
6.3.1 Handgriffkraft	94
6.3.2 Ausdauerleistungsfähigkeit	96
6.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	97
6.5 Post-exertionelle Malaise	98
6.6 Potenzielle Wirkmechanismen	100
6.7 Durchführbarkeit der Trainingsintervention	102
6.7.1 Individualisierte und symptomorientierte Trainingssteuerung	103
6.7.2 Nutzen-Risiko-Abwägung	103
6.8 Methodenkritik	105

7 Schlussfolgerung und Ausblick	109
Publikationen	111
Literaturverzeichnis	112
Anhang	143
Anhang 1: Studienmanual	143
Anhang 2: Fehlende Datenpunkte	192

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überblick der COVID-19 Nomenklatur (modifiziert nach DGP, 2022)	17
Abb. 2: Anteil der PCS-Betroffenen mit starken Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (modifiziert nach CDC, 2024)	22
Abb. 3: Verteilung und Überschneidung der unterschiedlichen Symptomcluster 100 Tage nach Infektion. Respiratorische Symptome: Husten, Kurzatmigkeit. Nicht-respiratorische Symptome: Fatigue und Kopfschmerzen. Olfaktorische Symptome: Geruchs- und Geschmacksstörungen (modifiziert nach van Dijk et al., 2024, S. 6)	38
Abb. 4: Mehrdimensionalität von Fatigue als Symptom (modifiziert nach Enoka et al., 2021)	41
Abb. 5: Studiendesign	60
Abb. 6: Standorte der teilnehmende Fitness- und Gesundheitseinrichtungen	63
Abb. 7: Durchführung der Handgriffkraftmessung. Die Messung wird in aufrecht sitzender Position durchgeführt. Der Unterarm liegt in supinierter Position auf dem Tisch. Während der Messung wird der Kontakt mit der Rückenlehne sowie der Tischplatte gehalten	66
Abb. 8: Durchführung des Chester Step Tests	68
Abb. 9: OMNI-Skala zur Steuerung der Intensität nach dem subjektiven Anstrengungsempfinden (modifiziert nach Gibson, Wagner & Heyward, 2019, S. 400)	70
Abb. 10: Exemplarische Darstellung einer Trainingsempfehlung bei moderater Fatigue	72
Abb. 11: Flussdiagramm der Probandenrekrutierung	78
Abb. 12: Zeitpunkte der SARS-CoV-2-Infektionen	79
Abb. 13: Persistierende Symptome seit SARS-CoV-2-Infektion	81
Abb. 14: Trainingshäufigkeit in INT	82
Abb. 15: DSQ-PEM-Scores zu Studienbeginn in INT	86

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung Schweregrad COVID-19 (National Institute of Health [NIH], 2022)	15
Tab. 2: Hypothesen zu den Ursachen der PEM auf muskulärer Ebene (Charlton et al., 2024)	48
Tab. 3: Ein-/Ausschlusskriterien	61
Tab. 4: Einteilung Schweregrade Akutverlauf	64
Tab. 5: Variablen der Handgriffkraftmessung (nach Jäkel et al., 2021)	67
Tab. 6: Individualisierte und symptomorientierte Belastungsvorgaben. BFI = Brief Fatigue Inventory, RPE = Subjektives Anstrengungsempfinden.	71
Tab. 7: Belastungsgefüge und Übungsauswahl im Krafttraining	73
Tab. 8: Ergebnistabelle. FSS = Fatigue Severity Scale, F_{mean} = Durchschnitt Handgriffkraft, F_{max} = Max. Handgriffkraft, CST = Chester Step Test, SF-12 = Short Form 12, PEM = Post-exertionelle Malaise	77
Tab. 9: Geschlechterverteilung	78
Tab. 10: Deskriptive Daten zu Alter und BMI	79
Tab. 11: Schweregrad der Akutverläufe nach Häufigkeiten	80
Tab. 12: PCFS-Scores nach Häufigkeiten	81
Tab. 13: F_{mean} zu T0 und T1 nach Gruppe und Geschlecht	84
Tab. 14: F_{max} zu T0 und T1 nach Gruppe und Geschlecht	84
Tab. 15: Zusammenhänge DSQ-PEM und Studienendpunkte	86
Tab. 16: Fehlende Datenpunkte. FSS = Fatigue Severity Scale, F_{mean} = Durchschnitt Handgriffkraft, F_{max} = Max. Handgriffkraft, CST = Chester Step Test, SF-12 = Short Form 12, PEM = Post-exertionelle Malaise	192

Abkürzungsverzeichnis

1RM	Einer-Wiederholungs-Maximum (one repetition maximum)
6MWT	6-Minuten-Gehtest
ACE2	Angiotensin-konvertierende Enzym 2
AOP	Advanced oxidation protein products
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATP	Adenosintriphosphat
	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell-
AWMF	schaften
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body-Mass-Index
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CPET	Cardiopulmonary exercise test
CRP	C-reaktives Protein
CST	Chester Step Test
CT	Concurrent training
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DHfPG	Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSQ-PEM	DePaul Symptom Questionnaire-Post Exertional Malaise
EBV	Epstein-Barr-Virus
FAS	Fatigue Assessment Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
GET	Graded Exercise Therapy
HF _{max}	Maximale Herzfrequenz
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IL-6	Interleukin-6
INT	Interventionsgruppe
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall

KON	Kontrollgruppe
MBP	Basisches Myelinprotein
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue Syndrom
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
ONS	Office for National Statistics
OR	Odds Ratio
PASC	Postacute Sequelae of COVID
PCFS	Post-COVID-19 Functional Status Scale
PCS	Post-COVID-Syndrom
PEM	Post-exertionelle Malaise
PICS	Post-Intensive-Care-Syndrom
POTS	Posturales Tachykardiesyndrom
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
RNA	Ribonucleic acid
RPE	Subjektives Anstrengungsempfinden (rating of perceived exertion)
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form 12
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung und Problemstellung

Das neuartige *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) wurde erstmals Ende 2019 beschrieben, nachdem mehrere Personen in der chinesischen Stadt Wuhan mit schweren Pneumonien behandelt werden mussten (Zhu et al., 2020). Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Atemwegserkrankung wurde als *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) bezeichnet und löste die bisher größte Pandemie des 21. Jahrhunderts aus. Mitte des Jahres 2024 gab die Weltgesundheitsorganisation die Anzahl bestätigter Infektionen weltweit mit über 776 Millionen an, wobei von einer weitaus größeren Dunkelziffer auszugehen ist (World Health Organization [WHO], 2024). Eine Infektion mit SARS-CoV-2 führt meist zu asymptomatischen oder milden Verläufen mit Symptomen, die denen anderer Atemwegsinfektionen ähneln. Bereits im Mai 2020 deuteten jedoch Patientenberichte in den sozialen Medien darauf hin, dass bei einem Teil der Infizierten auch nach überstandener Akutphase anhaltende Symptome auftraten. In diesem Zusammenhang wurde dieses Beschwerdebild erstmals mit dem Begriff „Long Covid“ bezeichnet (Callard & Perego, 2021). Dies ist insofern bemerkenswert, als es sich vermutlich um die erste Erkrankung handelt, deren Beschwerdebild nicht durch die Fachwelt, sondern erstmals von Betroffenen in sozialen Medien beschrieben wurde (Turner, Beckwith, Spratt, Vallejos & Coughlan, 2023).

Die WHO definierte das Post-COVID-Syndrom (PCS) im Rahmen eines Delphi-Verfahrens als persistierende, fluktuierende oder neu auftretende Symptome infolge einer Infektion mit SARS-CoV-2, die mindestens zwei Monate andauern, drei Monate nach der Infektion noch bestehen und keine andere medizinische Ursache haben (WHO, 2021). Obwohl eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome beim PCS auftreten können, stellt Fatigue eines der häufigsten Symptome dar und hat weitreichende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Erschöpfungssyndrome infolge viraler Infektionen sind jedoch keine neue Erscheinung, sondern wurden in der Vergangenheit bereits bei anderen Viruserkrankungen beobachtet (Banister, 1988; Choutka, Jansari, Hornig & Iwasaki, 2022). Eine dieser Erkrankungen, die dem PCS in der klinischen Präsentation zudem sehr ähnlich ist, ist die Myalgische Enzephalomyelitis/ das Chronische Fatigue Syndrom (ME/CFS) (Scheibenbogen et al., 2023). Die Pathogenese dieser Syndrome ist unklar und ihre Erforschung wird von kontrovers geführten Diskursen über die Krankheitsursache und geeignete Behandlungsverfahren begleitet. Kausale Standardtherapien liegen aktuell nicht vor (Ivlev, Wagner, Phillips & Treadwell, 2025). Besonders die Rolle der körperlichen Aktivierung zur Krankheitsbewältigung wird kritisch beurteilt, da Betroffene zum Teil von Zustandsverschlechterungen nach Aktivierungstherapien berichten (Hammer et al., 2024). Insbesondere Patientenvertreter warnen zudem häufig vor dem Risiko aktivierender Therapien beim PCS (Fairbank, 2023). Die S1-Leitlinie Long/Post-COVID

der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt Bewegungstherapie mit den Kernbestandteilen Ausdauer- und Krafttraining, weist jedoch auch auf die Relevanz individualisierter und symptomorientierter Ansätze hin (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [DGP], 2024, S. 69). Obwohl erste Hinweise auf die Wirksamkeit von körperlichem Training als therapeutische Intervention beim PCS vorliegen, besteht in der wissenschaftlichen Literatur derzeit ein Mangel an kontrollierten Studien, die individualisierte und symptomorientierte Trainingsinterventionen untersuchen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 SARS-CoV-2-Infektion

Nachdem im Dezember 2019 das erste Cluster von Lungenentzündungen mit zunächst unklarer Ätiologie in der chinesischen Provinz Wuhan festgestellt worden war, breitete sich das verantwortliche Virus SARS-CoV-2 weltweit aus und führte zur sogenannten Corona-Pandemie (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2023; Zhu et al., 2020). Die durch SARS-CoV-2 hervorgerufene Erkrankung COVID-19 zeichnet sich durch einen unspezifischen Krankheitsverlauf aus, der von einer asymptomatischen Infektion bis zu einer schweren Pneumonie mit tödlichem Ausgang reicht (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung Schweregrad COVID-19 (National Institute of Health [NIH], 2022)

Krankheitsverlauf	Klinische Symptomatik
Asymptomatisch	Keine Symptome trotz positivem Test für SARS-CoV-2
Mild	Symptome einer COVID-19-Erkrankung ohne Kurzatmigkeit, Atemnot oder auffälligem Röntgen-Thorax
Moderat	Erkrankungen der unteren Atemwege mit einer Sauerstoffsättigung von $\geq 94\%$
Schwer	Sauerstoffsättigung $< 94\%$, Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zum Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs von < 300 mmHg, Atemfrequenz von > 30 Atemzügen pro Minute, Lungeninfiltrate $> 50\%$
Kritisch	Atemstillstand, Septischer Schock und/oder multiplem Organversagen

Übersichtsarbeiten zur Schwere der Krankheitsverläufe in den Jahren 2019 bis 2021 ergaben einen Anteil an asymptomatischen Verläufen zwischen einem Fünftel und einem Drittel aller Infizierten (Alene et al., 2021; Chen et al., 2021; Ma et al., 2021; Sah et al., 2021). Bei symptomatischen Patienten ähnelt das klinische Bild in den meisten Fällen dem einer typischen Atemwegsinfektion mit Symptomen wie Husten, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen (Cascella, Rajnik, Aleem, Dulebohn & Di Napoli, 2024).

Hauptübertragungsweg ist die Aufnahme virushaltiger Partikel über die Atemwege (Robert Koch-Institut [RKI], 2023). SARS-CoV-2 nutzt das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) der Zellmembran als Rezeptor, um in die Wirtszelle zu gelangen (Jackson, Farzan, Chen & Choe, 2022). Ein hoher Anteil an ACE2-Rezeptoren findet sich neben den Atemwegen

auch im Darm, in Gefäßzellen, dem Herzen und weiteren Organen (RKI, 2023). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass SARS-CoV-2 auch die Mitochondrien befallen kann, wodurch deren Funktion beeinträchtigt wird (Shoraka, Samarasinghe, Ghaemi & Mohebbi, 2023). Diese viral bedingte mitochondriale Dysfunktion führt zu Störungen der aeroben Energiebereitstellung sowie des Immunsystems und steht im Zusammenhang mit der Entstehung des Post-COVID-Syndroms (Burtscher, Cappellano, Omori, Koshiba & Millet, 2020; Guarnieri et al., 2022; Guntur et al., 2022; Molnar et al., 2024). Eine SARS-CoV-2-Infektion führt zu einer inflammatorischen Immunantwort sowie zur Freisetzung von Zytokinen. Diese systemischen Entzündungsprozesse bewirken über ihren zentralnervösen Effekt körperliche und affektive Krankheitssymptome wie z. B. Abgeschlagenheit (Fatigue), Schwäche, Muskelschmerz und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit (Dantzer, 2023; Hart, 1988; Yamato & Kataoka, 2015). Diese generalisierten Symptome einer akuten Immunreaktion haben unter anderem Einfluss auf die körperliche Leistungsbereitschaft (sog. sickness behaviour) und können im Falle chronischer Entzündungsprozesse auch längerfristig bestehen bleiben (Schmidt, Reinold, Klinger & Benson, 2022). Bei schwerwiegenden SARS-Cov-2-Infektionen kann es im Rahmen eines sogenannten Zytokinsturms zu einer überschießenden Entzündungsreaktion kommen, welche in gravierenden Fällen ein multiples Organversagen nach sich zieht (Silva et al., 2023). Eine durch SARS-CoV-2 bedingte Hyperinflammation kann zudem zu Organschäden führen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Entstehung des PCS stehen (Tan, Komarasamy & Rmt Balasubramaniam, 2021).

2.2 Definitionen und Diagnosekriterien

Persistierende Symptomverläufe wurden erstmals im Frühjahr des Jahres 2020 in sozialen Medien durch Betroffene unter dem Begriff „Long COVID“ beschrieben (Griffin, 2024). Die erste wissenschaftliche Beschreibung persistierender Symptomverläufe wurde im August 2020 veröffentlicht und beschrieb mehrere Fallstudien, hospitalisierter COVID-19-Patienten in Italien (Carfi, Bernabei & Landi, 2020). Im Juli 2021 wurde die erste Auflage der S1-Leitlinie Long-/Post-COVID unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) veröffentlicht. In der Leitlinie wurde differenziert zwischen „Long-COVID“ als Symptome, die länger als vier Wochen nach Infektion auftreten oder fortbestehen und „Post-COVID“ als Symptome, die nach 12 Wochen auftreten oder fortbestehen (DGP, 2021). Auf Basis eines Delphi-Konsens veröffentlichte die WHO im Oktober 2021 eine klinische Falldefinition der Post-COVID-19 Erkrankung: „Eine Post-COVID-19-Erkrankung kann bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auftreten, in der Regel

drei Monate nach Auftreten von COVID-19 mit Symptomen, die mindestens zwei Monate andauern und nicht durch eine andere Diagnose zu erklären sind“ (WHO, 2021, S. 1).

Die 2. Auflage der S1-Leitlinie definiert das Long/Post-COVID-Syndrom als Symptome, die eine der folgenden Kriterien erfüllen:

- Symptome, die nach der akuten COVID-19 oder deren Behandlung fortbestehen,
- neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase auftreten, aber als Folge der SARS-CoV-2-Infektion verstanden werden können,
- Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung infolge einer SARS-CoV-2-Infektion (DGP, 2022, S. 11).

Während die ersten 4 Wochen nach der Infektion zur Akutphase gezählt werden, spricht man zwischen 4 und 12 Wochen von Long COVID und nach 12 Wochen vom Post-COVID-Syndrom (vgl. Abb. 1). Die Definition der S1-Leitlinie folgt damit der von der WHO (2021) sowie vom National Institute for Health and Care Excellence vorgeschlagenen zeitlichen Abgrenzung des Post-COVID-Syndroms (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2020). Gemäß der S1-Leitlinie wird jedoch auch die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung zum Post-COVID-Syndrom gerechnet.

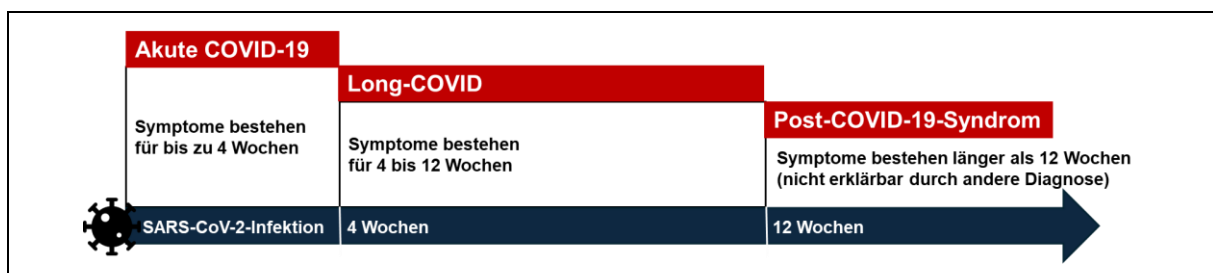


Abb. 1: Überblick der COVID-19 Nomenklatur (modifiziert nach DGP, 2022)

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bisher kein einheitliches Begriffsverständnis durchgesetzt hat. Insbesondere „Long COVID“ wird häufig als Oberbegriff für jedwede Art anhaltender Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion verwendet (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [BZgA], 2022). In der wissenschaftlichen Literatur findet sich zudem vielfach der Sammelbegriff postacute sequelae of COVID (PASC) für postinfektiöse Syndrome im Kontext einer SARS-CoV-2-Infektion (Griffin, 2024).

Sowohl anhaltende Symptome bis zu 12 Wochen (Code U08.9) als auch das PCS (Code U09.9!) werden im ICD-10 aufgeführt. In der klinischen Praxis bedarf es in vielen Fällen einer umfangreichen Differentialdiagnostik, um alternative Symptomursachen auszuschließen (Reinhardt, Scriba & Hallek, 2022).

Die unspezifischen Diagnosekriterien, der Mangel an Biomarkern sowie die Vielzahl an Post-Covid-Definitionen führen auch in der Forschung zu einer starken methodischen Heterogenität, was die Konsensbildung erheblich erschwert (Chaichana et al., 2023; Høeg, Ladhani & Prasad, 2023; Hoffmann, Stingl, O'Mahony & Untersmayr, 2024; Rando et al., 2021).

In vielen Definitionen wird zudem der Grad der Einschränkung bzw. die Symptomschwere nicht berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass die Diagnose PCS ein äußerst breites klinisches Spektrum umfassen kann. Aus diesem Grund schlagen einige Autoren Diagnosekriterien vor, die nicht nur das Auftreten der Symptome, sondern auch deren Intensität berücksichtigen (Jason & Hansel, 2024; Thaweethai et al., 2023).

Die gängigen Definitionen stellen niedrige diagnostische Hürden dar, da auch unspezifische Symptome mit hoher Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (vgl. Kapitel 2.5.1) zur Diagnose von Long-/Post-COVID führen können. Diese Tatsache muss auch im Hinblick auf die Auswirkungen, die die Diagnose einer Erkrankung auf Betroffene hat, betrachtet werden. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass diagnostische Label zu einer Verschlechterung der Symptomwahrnehmung führen können sowie Patientenängste und die Bereitschaft für invasive Therapien erhöhen (Nickel, Barratt, Copp, Moynihan & McCaffery, 2017; Ogden et al., 2003; Scherrer, Zikmund-Fisher, Fagerlin & Tarini, 2013).

Die Vielzahl an Definitionen sowie die unspezifischen Diagnosekriterien stellen Mediziner als auch Forscher vor große Herausforderungen und beeinflussen möglicherweise auch die individuelle Symptomwahrnehmung Betroffener in negativer Weise.

2.3 Epidemiologie und Prävalenz

Nach Angaben der WHO entwickeln 10-20 % aller mit SARS-CoV-2 infizierten Personen Symptome, die die Diagnosekriterien von Long COVID erfüllen (WHO, 2022). Eine allgemeingültige Aussage zur Prävalenz von LC und PCS lässt sich aufgrund uneinheitlicher Diagnosekriterien, sowie forschungsmethodischer Heterogenität jedoch nicht treffen. Dennoch berichten einzelne Arbeiten hohe Prävalenzen von über 40 % (Lopez-Leon et al., 2021; O'Mahoney et al., 2023; Woodrow et al., 2023). Einige Autoren warnen daher davor, dass diese hohen Prävalenzen zu einer falschen öffentlichen Wahrnehmung und einer Überrepräsentation von PCS führen könnten, was letztlich sogar negative Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit haben könnte (Høeg et al., 2023; Yao et al., 2023).

Anhand der Ergebnisse kontrollierter Studien, in denen auch der Grad der Einschränkung berücksichtigt wurde, ist von einer Prävalenz persistierender und durch SARS-CoV-2 hervorgerufene Symptome von unter 10 % aller Infizierten auszugehen. Studien zeigen zudem, dass Frauen häufiger von PCS betroffen sind als Männer (Gorenshtein, Leibovitch, Liba, Stern &

Stern, 2024; Shah et al., 2025). Aufgrund des geringeren Risikos späterer Virusvarianten und des Impfschutzes ist zudem eine generelle Abnahme der PCS-Inzidenz anzunehmen. Dieser Trend lässt sich auch an der seit Pandemieende rückläufigen Zahl der Krankschreibungen wegen LC und PCS ablesen (Wissenschaftliches Institut der AOK [WidO], 2024).

2.3.1 Heterogene Forschungsmethoden

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich stark divergierende Angaben zur Prävalenz des PCS. Dies ist weitestgehend auf die bereits beschriebene forschungsmethodische Heterogenität zurückzuführen. Eine erste Metaanalyse gab die Anzahl der SARS-CoV-2-Infizierten, die Langzeitsymptome entwickeln, mit 80 % an (Lopez-Leon et al., 2021). Die eingeschlossenen Studien untersuchten jedoch Zeiträume von zwei Wochen bis 110 Tage nach Akutinfektion. Insofern wurden auch Symptome erfasst, die noch in die Phase der Akutinfektion fallen.

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Woodrow et al. (2023) wurden 130 Studien aus den Jahren 2020 und 2021 analysiert, die Symptome erfassten, die 12 Wochen nach der Akutinfektion bestanden. Die mittlere Prävalenz lag bei 42,1 %, wobei die Angaben in den einzelnen Studien zwischen 0 % und 93 % schwankten. Die breite Streuung steht im Zusammenhang mit unterschiedlichen Studiendesigns, Erhebungsmethoden und Diagnosekriterien. So fanden Studien, die PCS anhand von Selbstauskünften der Probanden feststellten, eine höhere Prävalenz als jene, die Daten aus Patientendatenbanken analysierten. In lediglich 24 der 130 Studien wurde eine Kontrollgruppe analysiert. Bei vier der kontrollierten Studien lag ein niedriges Verzerrungsrisiko vor. Das absolute Risiko für PCS lag in diesen Studien zwischen 1 % und 9 %.

2.3.2 Prävalenz in kontrollierten Studien

Eines der häufigsten Symptome bei PCS ist laut den untersuchten Studien Fatigue (Lopez-Leon et al., 2021; Woodrow et al., 2023). Allerdings ist Fatigue auch in der Allgemeinbevölkerung verbreitet und tritt bei ca. einem Fünftel aller Personen sowie bei vielen weiteren Erkrankungen auf (Galland-Decker, Marques-Vidal & Vollenweider, 2019; Kluger, Krupp & Enoka, 2013; Yoon et al., 2023). Die tatsächliche Prävalenz von Fatigue infolge einer SARS-CoV-2-Infektion lässt sich ohne die Daten einer nicht-infizierten Kontrollgruppe daher nicht abschätzen. Der Mangel an Kontrollgruppen und die heterogene Datenlage wurden auch in weiteren Übersichtsarbeiten festgestellt (Alkodaymi et al., 2022; Cogliandro & Bonfanti, 2024).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass das häufigere Auftreten unspezifischer subjektiver Symptome (v. a. Fatigue) während der Corona-Pandemie Studien zufolge auch mit den psychosozialen Umständen während der Pandemie in Verbindung stehen kann und nicht ausschließlich auf COVID-19 zurückzuführen ist (Chaudhary et al., 2023; Lemogne, Gouraud, Pitron & Ranque, 2023; Lier et al., 2022; Nshimirimana et al., 2023; Rupp et al., 2022). Dies muss bei der Interpretation der Daten zur Prävalenz während der Corona-Pandemie berücksichtigt werden, da die Diagnose PCS keinen kausalen Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2-Infektion und Symptomen erfordert und ein großer Teil der Studien keine Kontrollgruppe untersuchte (Franco et al., 2022).

Eine Metaanalyse von Xu et al. (2024) untersuchte das Risiko für anhaltende Symptome ausschließlich anhand kontrollierter Studien ($n = 51$). Die Autoren stellten fest, dass bei SARS-CoV-2-Infizierten ein höheres Risiko für mindestens ein persistierendes Symptom 12 Monate nach der Infektion als bei Nicht-Infizierten vorlag (Odds Ratio: 1,548). Allerdings war das Risiko für anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen (OR: 9,292 und OR: 11,611) nach 12 Monaten deutlich höher als für persistierende Fatigue (OR: 1,913). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Metaanalyse kontrollierter Studien (Azzam et al., 2024). Die Autoren schlussfolgerten, dass PCS-Symptome meist wenig spezifisch sind und in vergleichbarer Häufigkeit auch nach anderen viralen Erkrankungen sowie der Allgemeinbevölkerung auftreten.

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Daten aus Großbritannien und Spanien mit SARS-CoV-2-Infizierten ($n = 929.262$) sowie einer Kontrollgruppe aus Nicht-Infizierten ($n = 3.152.751$) trat bei ca. einem Fünftel aller Infizierten PCS gemäß der WHO-Definition auf (Kostka et al., 2023). Allerdings wurden die entsprechenden Symptome in ähnlicher Häufigkeit auch bei den Nicht-Infizierten beobachtet.

In einer prospektiven Kohortenstudie in den Niederlanden wurden 76.422 Teilnehmer zwischen März 2020 und April 2021 regelmäßig zu ihrem Gesundheitszustand befragt (Ballering, van Zon, Olde Hartman & Rosmalen, 2022). Dabei wurden 4.231 Probanden mit COVID-19 mit einer gematchten Kontrollgruppe ($n = 8.462$) verglichen. Im Zeitraum von 90 bis 150 Tagen nach der COVID-19, traten bei 21,4 % der Infizierten und 8,7 % der Nicht-Infizierten Symptome aus einer Auswahl von 23 häufigen Langzeitsymptomen auf. Auf Basis dieser Daten ist davon auszugehen, dass in 12,7 % der COVID-19-Fälle Langzeitsymptome auftraten, die in Verbindung mit einer SARS-CoV-2-Infektion stehen. In einer Analyse amerikanischer Patientendaten wurden die Symptomverläufe von Personen mit positivem Test auf SARS-CoV-2 mit einer Kontrollgruppe verglichen (Montoy et al., 2023). Personen in der Kontrollgruppe zeigten Akutsymptome, die COVID-19 ähnelten, jedoch nicht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 zurückgeführt werden konnten. Die Prävalenz von PCS-Symptomen nach 12 Monaten lag in dieser Studie bei den Positivgetesteten bei 18,3 % und bei der Kontrollgruppe bei 16,1 %. Die Autoren bemerkten, dass in beiden Gruppen fluktuierende Symptomverläufe auftraten und konnten

keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Persistierende Symptome nach Akutinfektion sind demnach auch bei anderen Atemwegserkrankungen zu beobachten.

McDonald et al. (2024) führten eine prospektive Kohortenstudie durch und erfassten wöchentlich die Symptome von Personen in Gesundheitsberufen. Die Autoren verglichen die Daten von 593 Personen mit COVID-19 mit einer Kontrollgruppe (n = 1.112) mit anderen Atemwegserkrankungen. Zudem wurden auch die Symptome vor der Infektion mit SARS-CoV-2 analysiert. PCS-Symptome (z. B. Fatigue) wurden dabei bei ca. einem Drittel der Teilnehmer bereits vor der COVID-19-Erkrankung festgestellt. Die Prävalenz von Symptomen, die der WHO-Definition von PCS entsprechen, betrug 8,8 % bei COVID-19-Fällen und 3,7 % bei anderen Atemwegserkrankungen. Zudem wurde festgestellt, dass die akute Phase der Infektion bei COVID-19 schwerwiegender ist als bei anderen Atemwegsinfektionen.

2.3.3 Symptomausprägung

In der wissenschaftlichen Literatur wird häufig kritisiert, dass die gängigen Diagnosekriterien den Grad der Einschränkung durch PCS bzw. die Symptomschwere nicht adäquat berücksichtigen (Jason & Hansel, 2024; Thaweethai et al., 2023). Eine differenzierte Analyse der krankheitsbedingten Einschränkung ist jedoch von großer Relevanz, da die unspezifischen PCS-Definitionen ein breites Spektrum klinischer Präsentationen und Schweregrade einschließen. Erhebungen, die den Grad der Einschränkung berücksichtigen, bestätigen, dass sich PCS in stark variierenden Schweregraden manifestiert.

So gaben im August 2024 gemäß einer repräsentativen Befragung des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2024) 9,1 % aller Personen, die COVID-19 hatten, an, aktuell unter PCS zu leiden. Davon gaben 22,3 % an unter schweren Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten zu leiden (vgl. Abb. 2).

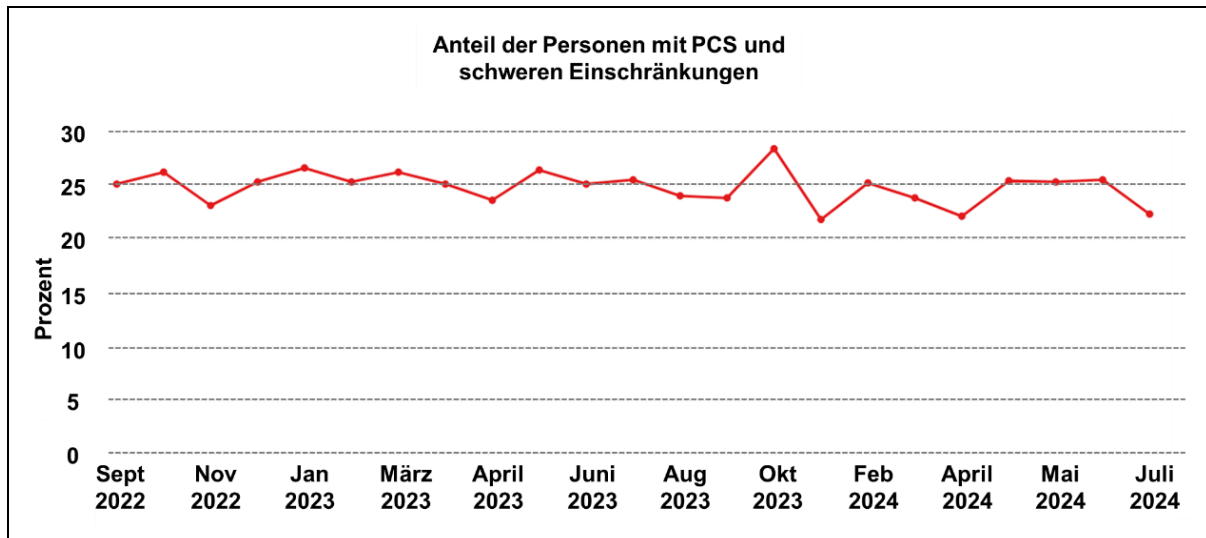


Abb. 2: Anteil der PCS-Betroffenen mit starken Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (modifiziert nach CDC, 2024)

In einer Befragung der britischen und schottischen Bevölkerung des Office for National Statistics (ONS) aus dem Jahr 2024 gaben 3,3 % der Befragten an aktuell unter Long COVID zu leiden (Symptome länger als 4 Wochen nach COVID-19). Von diesen gaben 74,7 % an unter Einschränkungen im Alltag zu leiden. Im Hinblick auf den Grad der Einschränkung zeigt sich, dass bei 19,2 % der Personen mit Long COVID starke Einschränkungen im Alltag vorliegen. Appel et al. (2024) fanden in einer Kohorte von 603 Personen mit SARS-CoV-2-Infektion bei 64,3 % Symptome, die der Definition von PCS entsprachen. Beim Großteil dieser Personen lagen Symptome von milder bis moderater Ausprägung vor. 7,8 % der Probanden wiesen schwere PCS-Symptome auf. In einer kontrollierten prospektiven Kohortenstudie mit 9.764 Probanden wurde neben dem Auftreten auch der Schweregrad der Symptome beim Vergleich infizierter und nichtinfizierter Probanden berücksichtigt (Thaweethai et al., 2023). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Personen, die sich vor Dezember 2021 infizierten, die PCS-Prävalenz sechs Monate nach der Infektion bei 10 % lag.

In einer Übersichtsarbeit von Thompson et al. (2022) wurde die Prävalenz und Symptom-schwere auf Basis von 10 britischen Längsschnittstudien analysiert. In den Studien, die Symptome ungeachtet des Schweregrades erfassten, lag die Prävalenz von PCS zwischen 7,8 % und 17,0 %. Bei den Studien, die lediglich Fälle mit beeinträchtigenden (Original: „*debilitating*“) Symptomen einschlossen, lag die Prävalenz bei 1,2 % bis 5,4 %. Diese Untersuchungen zeigen, dass nicht alle Fälle von PCS auch zu Einschränkungen im alltäglichen Leben führen. Insofern ist bei Studien, in denen der Schweregrad nicht angegeben wird, zu berücksichtigen, dass bei einem Teil der Betroffenen möglicherweise nur geringe Funktionseinschränkungen vorliegen. Angaben zur Prävalenz ohne Differenzierung der Schweregrade können also nur eingeschränkt das tatsächliche gesundheitliche Risiko von PCS darstellen. Um den Grad der

Symptomausprägung über verschiedene Kohorten hinweg zu objektivieren, hat sich die Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) als einfach durchzuführender Fragebogen in der Literatur etabliert (Klok et al., 2020; Machado et al., 2021).

2.3.4 Virusvarianten

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen Virusvariante und dem PCS-Risiko gibt. In einer systematischen Übersichtsarbeit von sechs Studien wurde festgestellt, dass das Risiko für PCS bei Infektion mit der Omikron-Variante am geringsten ausfiel. Zudem ging PCS in diesen Fällen auch mit weniger Symptomen einher (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2022). Kahlert et al. (2023) stellten im Rahmen einer prospektiven Studie (n = 2.912) fest, dass nach Infektion mit dem Wildtyp von SARS-CoV-2 die meisten PCS-Symptome auftraten. Auch in dieser Studie sank das PCS-Risiko über die einzelnen Virusvarianten.

In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass geimpfte Personen bei Infektion mit der Omikron-Variante ein niedrigeres PCS-Risiko haben, als Ungeimpfte, die sich mit den vorherigen Varianten infizierten (Ballouz et al., 2023). Über alle Virusvarianten hinweg, reduzieren Schutzimpfungen das Risiko für PCS (Chow et al., 2024; Gheorghita et al., 2024; Griffin, 2024; Nguyen et al., 2024).

2.4 Ursachen und Pathomechanismen

Beim PCS handelt es sich um ein neuartiges Erkrankungsbild, dessen Pathophysiologie noch nicht abschließend geklärt ist (Al-Aly et al., 2024). Postvirale Erschöpfungssyndrome waren auch vor der Corona-Pandemie bereits bekannt und die Erforschung ihrer Ursachen wird seit jeher von einer kontroversen Debatte um den Einfluss organischer bzw. psychogener Entstehungsfaktoren begleitet (Archer, 1987; Schwendinger, Knaier & Schmidt-Trucksäss, 2023).

Aktuelle Übersichtsarbeiten legen nahe, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 zu anhaltenden Störungen des Immun-, Nerven- und Hormonsystems führen kann, die sich wechselseitig beeinflussen und durch chronische Entzündungsprozesse an verschiedenen Organen gekennzeichnet sind (Durstensfeld et al., 2023; Gheorghita et al., 2024; Peluso & Deeks, 2024; Perumal et al., 2023; Saxena & Mautner, 2024). Auch für eine psychosomatische Genese des PCS finden sich Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur. Auf Basis der heterogenen Datenlage lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine abschließenden Aussagen zur Ätiologie und Pathophysiologie des PCS treffen. Im Folgenden werden die aktuellen Erkenntnisse zu den potenziellen Pathomechanismen vorgestellt.

2.4.1 Psychosoziale Faktoren

Die Corona-Pandemie hatte tiefgreifende Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit, die nicht nur auf das neuartige Virus selbst, sondern auch auf die Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 zurückzuführen sind. Lockdowns und soziale Isolation führten zu einer Zunahme von ungesunden Verhaltensweisen, wie einem höheren Konsum von Genussgiften sowie einer Abnahme der körperlichen Aktivität (Ferrante et al., 2020; Stockwell et al., 2021; Zhu, Di Gessa & Zaninotto, 2023). Dies ist im Kontext von PCS von besonderer Relevanz, da niedrige körperliche Leistungsfähigkeit und ein bewegungsarmer Lebensstil Risikofaktoren für einen schweren Akutverlauf sowie postakute Symptome darstellen (Ekblom-Bak et al., 2021; Rocha et al., 2023; Yang et al., 2022). Die gesamtgesellschaftlichen Umstände hatten auch Auswirkungen auf die individuelle psychische Gesundheit, was sich an der Zunahme von Depressionen, Ängsten und Erschöpfung während der Pandemie zeigt (Chaudhary et al., 2023). Neben den Ängsten und Befürchtungen, die durch die sozialen Umbrüche während der Pandemie hervorgerufen wurden, stellte auch die Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 einen weiteren psychischen Stressfaktor dar.

2.4.1.1 Ängste und Krankheitsüberzeugungen

Engelmann et al. (2022) beobachteten zwischen April 2020 und Februar 2022 in einer Stichprobe von 751 Fachkräften aus Gesundheitsberufen das Auftreten somatischer Symptome mittels Somatic Symptom Scale – 8 (z. B. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen). Bei allen Probanden, die nicht mit SARS-CoV-2 infiziert waren, wurde regelmäßig die erwarteten Auswirkungen einer COVID-19 erfasst. SARS-CoV-2-Infektionen wurden mittels Antikörpertests bestimmt. Die Autoren stellten fest, dass im Laufe des Beobachtungszeitraums Bedenken bezüglich einer möglichen Infektion abnahmen. Personen, die angaben an COVID-19 erkrankt zu sein ohne serologisch überprüfte Infektion, hatten ein höheres Risiko für eine Symptomverschlechterung als die Probanden mit serologisch bestätigter Infektion, die jedoch nicht wussten, dass sie infiziert waren. Eine weitere Studie an einer französischen Kohorte (n = 26.823) stellte ebenfalls fest, dass persistierende Symptome eher mit der Überzeugung infiziert gewesen zu sein assoziiert sind, als mit einer serologisch bestätigten Infektion (Matta et al., 2022). Wang et al. (2022) fanden ein höheres Risiko PCS zu entwickeln, bei Personen (n = 3.193), die sich Sorgen um eine COVID-19 machten (RR: 1,37), einsam waren (RR: 1,32), Depressionen hatten (RR: 1,32) und einem hohem subjektivem Stresserleben ausgesetzt waren (höchstes vs. niedrigstes Quartil; RR: 1,46). Die Autoren standardisierten die Berechnung der Risiken für soziodemographische Faktoren, das Gesundheitsverhalten und Begleiterkrankungen. Der Einfluss psychologischer Faktoren auf PCS wurde auch in einer Metaanalyse von

113 Studien festgestellt. Depressionen (OR: 2,35) und Ängste (OR: 2,53) weisen in den untersuchten Studien einen starken Zusammenhang mit PCS auf und sind bei Betroffenen deutlich höher ausgeprägt als bei Nicht-Betroffenen (Engelmann et al., 2024).

Die dargestellten Daten aus Observationsstudien lassen keine Rückschlüsse auf Kausalzusammenhänge zu und widerlegen nicht eine organisch bedingte Pathogenese. Sie unterstreichen jedoch die Bedeutung psychosozialer Bedingungen bei der Ätiologie persistierender Symptome. Zudem ist bekannt, dass das zentrale Nervensystem (ZNS), das endokrine System und das Immunsystem miteinander interagieren und beispielsweise psychischer Stress das Risiko für Infektionskrankheiten erhöht (Seiler, Fagundes & Christian, 2020, S. 74). Studien an PCS-Betroffenen weisen außerdem darauf hin, dass psychologische Prozesse auch den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Klinkhammer et al. (2024) fand in einer Stichprobe hospitalisierter Probanden (n = 205) einen Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren (Ängste, Depressionen, Coping und soziale Unterstützung) und dem Schweregrad der Fatigue sowie neurokognitiver Beschwerden. Insbesondere bei der Ausprägung von Fatigue spielen Faktoren der Informationsverarbeitung und Bewertung neben organischen Ursachen eine entscheidende Rolle (vgl. Kapitel 2.5.1.3). Experimentelle Untersuchungen belegen, dass Fatigue durch einschneidende Lebensereignisse (Schmaling & Patterson, 2019), soziale Umstände (Lenaert, Jansen & van Heugten, 2018) und Nocebo-Information (Lenaert, Bennett, Boddez & van Heugten, 2021) moduliert wird. Zudem weisen mehrere Studien darauf hin, dass bei PCS-Betroffenen somatische Belastungsstörungen häufig auftreten (Horn et al., 2023; Kachaner et al., 2022; Schneider et al., 2023).

2.4.1.2 Soziale Medien und Nocebo-Effekt

Der Zusammenhang zwischen Krankheitsüberzeugungen und dem Auftreten postakuter Symptome muss auch im Hinblick auf die initiale Verbreitung des Phänomens „Long COVID“ über soziale Medien (Turner et al., 2023) und die daraufhin einsetzende Bildung von digitalen Selbsthilfegruppen gesehen werden. Corzine und Roy (2024) weisen darauf hin, dass die Algorithmen auf sozialen Medien Krankheitsüberzeugungen fördern können und sprechen in diesem Kontext von sozialen Medien als „Inkubatoren für Pathologien“. Erhebungen belegen, dass auf die erstmalige Verwendung von „#LongCovid“ am 20. Mai 2020 auf Twitter (umbenannt in X) eine rasche Verbreitung des entsprechenden Hashtags erfolgte, welche erst in der Folge zur Beschreibung durch die medizinisch-wissenschaftliche Fachwelt führte (Miyake & Martin, 2021). Long COVID als Bezeichnung für persistierende Symptomverläufe verbreitete sich demnach ca. vier Monate nach dem ersten bestätigten COVID-19-Fall in Deutschland (27. Januar 2020; Bundesministerium für Gesundheit [BGM], 2023) und zu einem Zeitpunkt mit noch niedriger 7-Tage-Inzidenz (5,3 je 100.000 am 20. Mai 2020; RKI, 2025). In Anbetracht

der Forschungsergebnisse zu den psychologischen Effekten medizinischer Diagnosen (Nickel et al., 2017; Ogden et al., 2003) erscheint es daher plausibel, dass die starke Verbreitung von Informationen über postakute Symptomverläufe auf sozialen Medien und der gleichzeitige Mangel an gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen negative Mechanismen wie Ängste, Krankheitsüberzeugungen und Selbstdiagnosen förderten. Qualitative Erhebungen zeigen, dass soziale Medien eine wichtige Plattform für Betroffene sind, um sich mit anderen Patienten auszutauschen und Informationen über ihre Erkrankung zu erhalten. Allerdings berichten Betroffene auch, dass die Informationsmenge sowie Falschinformationen zu Überforderung führen (Ortega-Martin & Alvarez-Galvez, 2025). Analysen von über 900.000 Tweets zwischen 2010 und 2024 belegen zudem, dass der Diskurs auf Twitter bzw. X von einer ablehnenden Haltung gegenüber einer biopsychosozialen Ätiologie von ME/CFS geprägt ist. Im Kontext von COVID-19 werden zudem häufig die biologischen Pathomechanismen bei PCS und ME/CFS sowie die geringe Aussicht auf Heilung bei beiden Erkrankungen diskutiert (Khakban et al., 2025).

Das Auslösen von Krankheitssymptomen aufgrund negativer Erwartungen und Überzeugungen wird als Nocebo-Effekt bezeichnet (Colloca, 2024). Zahlreiche Autoren gehen davon aus, dass die psychosozialen Gegebenheiten während der Corona-Pandemie das Auftreten von Nocebo-Effekten förderte und als eine mögliche Ursache für persistierende Symptomverläufe in Betracht gezogen werden sollte (Amanzio, Howick, Bartoli, Cipriani & Kong, 2020; Amanzio, Cipriani & Mitsikostas, 2022; Joffe & Elliott, 2023; Mattarozzi et al., 2025). Vogt und Garner (2023) weisen auf die negativen Auswirkungen der medialen Überrepräsentation langwieriger Krankheitsverläufe nach COVID-19 hin und sprechen in diesem Kontext von den Gefahren einer „Infodemie“. Ein Beispiel für mediale Berichterstattung, die negative Erwartungen und Ängste vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 weckt, ist ein Video auf YouTube, das eine von ME/CFS betroffene Frau porträtiert und mit dem Titel „Nach Corona-Infektion: Sina wird ihr Leben lang erschöpft sein (ME/CFS)“ überschrieben wurde (Hessenschau, 2025). Auch bei anderen Erkrankungen mit hoher diagnostischer Unsicherheit und subjektiven Symptomen – wie etwa der Lyme-Borreliose – konnte gezeigt werden, dass persönliche Erfahrungsberichte anderer Betroffener zur Entstehung und Stabilisierung von Selbstdiagnosen beitragen können, selbst wenn eine objektive medizinische Bestätigung ausbleibt (Lutaud, Verger, Peretti-Watel & Eldin, 2024).

Insbesondere soziale Medien ermöglichen Betroffenen den niederschwelligen Austausch über Symptome und Behandlungserfahrungen und können dadurch eine wichtige Rolle bei der Informationsverbreitung und emotionalen Unterstützung spielen, vor allem im Kontext neuer und bislang unzureichend verstandener Erkrankungen wie dem PCS. Allerdings erscheint es angesichts der in Kapitel 2.4.1.1 dargestellten Zusammenhänge zwischen Ängsten, Krankheitsüberzeugungen und dem Risiko für PCS plausibel, dass einseitige, emotional aufgeladene

Darstellungen Nocebo-Effekte verstärken und somit zur Manifestation und Chronifizierung von PCS beitragen können.

2.4.1.3 Biopsychosoziales Krankheitsverständnis

Obwohl die genannten Belege auf die Bedeutung psychosozialer Umstände hindeuten, wird der Einfluss psychosozialer Faktoren in der Pathogenese von PCS und auch ME/CFS von Betroffenen und Forschern zum Teil bestritten (Hammer et al., 2024; Hammer et al., 2025; Schwendinger, Knaier & Schmidt-Trucksäss, 2023; Thoma et al., 2023). Dies wird unter anderem mit fehlender Evidenz, der Stigmatisierung von Betroffenen sowie iatrogenen Therapieeffekten durch fehlinformierte Therapeuten begründet. Gerade die Frage nach der Bedeutung psychosozialer Faktoren bei ME/CFS und PCS wird sowohl in der wissenschaftlichen Fachwelt als auch in der klinischen Praxis kontrovers diskutiert (Erbguth, Förstl & Kleinschnitz, 2023). Dieser Diskurs wird zudem durch ein in Teilen falsches Verständnis des biopsychosozialen Modells erschwert. So weist Roberts (2023) darauf hin, dass das von George Engel im Jahr 1977 erstmals beschriebene biopsychosoziale Modell eine Auffassung von Krankheit und Gesundheit postuliert, nach der neben biologischen Ursachen auch psychologische Aspekte und soziale Umstände zu berücksichtigen sind. Das Modell erhebt jedoch nicht den Anspruch, eine Erklärung für die Entstehung einer bestimmten Erkrankung zu liefern. Die Pathogenese von PCS und ME/CFS ist bisher noch weitgehend unklar und daher im Fokus des wissenschaftlichen Diskurses. Die Analyse psychosozialer Einflussfaktoren sollte jedoch im Sinne des biopsychosozialen Modells und im Interesse der Betroffenen nicht nur mit Blick auf die Pathogenese, sondern insbesondere auch vor dem Hintergrund des chronischen Erkrankungsverlaufs und möglicher symptomverstärkender Mechanismen erfolgen. Insbesondere bei subjektiven PCS-Symptomen wie Fatigue, Schmerzen oder kognitiven Einschränkungen spielen psychologische Faktoren eine entscheidende Rolle in der Krankheitsverarbeitung. Ängste, psychische Anspannung und individuelle Erwartungshaltungen können sowohl vermeidende als auch selbstüberfordernde Verhaltensweisen fördern und so den Krankheitsprozess direkt beeinflussen (Kupferschmitt & Köllner, 2023). Ein großer Teil der PCS-Betroffenen weist zudem Anzeichen einer Belastungsintoleranz auf, die sich in Form von Post-exertioneller Malaise (PEM) präsentiert (vgl. Kapitel 2.5.3). Thoma et al. (2023) weisen darauf hin, dass PEM auch das kennzeichnende Symptom von ME/CFS ist und durch körperlich, emotional oder kognitiv belastende Situationen hervorgerufen werde. Obwohl diese Feststellung den Einfluss psychosozialer Faktoren auf den Krankheitsverlauf impliziert, kommen Thoma et al. in ihrer Übersichtsarbeit dennoch zu dem Schluss, dass eine psychosomatische Sicht auf ME/CFS abzu-

lehnen wäre, da sie den Betroffenen schade. Dieses Beispiel illustriert die in Teilen kontroversen Ansichten über Bedeutung psychosozialer Faktoren bei PCS und ME/CFS in Teilen der Fachwelt.

Die psychosomatische Medizin untersucht „[...] systematisch biologische, psychologische und soziale Einflussfaktoren auf die Entstehung, die Auslösung und den Verlauf von körperlichen Erkrankungen [...]“. Ihrem Selbstverständnis nach verfolgt sie zudem einen patienten-zentrierten Ansatz (Kapfhammer, 2010, S. 216). Diese Definition unterstreicht die Bedeutung der psychosomatischen Perspektive in der Erforschung und Therapie von PCS und ME/CFS.

Die vorliegende Evidenz zeigt die Bedeutung psychosozialer Faktoren im Kontext der Pathogenese und des klinischen Verlaufs des PCS. In Anbetracht dieser Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der unspezifischen Diagnosekriterien und des Fehlens eindeutiger Biomarker muss eine psychosomatische Genese des PCS als mögliche Krankheitsursache in Betracht gezogen werden.

2.4.2 Hospitalisierung und intensivmedizinische Behandlung

Nicht-hospitalisierte Personen mit mildem Verlauf stellen den größten Anteil (ca. 90 %) an PCS-Betroffenen dar (Al-Aly et al., 2024). Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass bei schwereren Akutverläufen das Risiko für PCS erhöht ist (Gheorghita et al., 2024; van Dijk et al., 2024). Diese Beobachtung lässt sich unter anderem durch eine höhere virale Last und Replikation bei schweren Verläufen erklären (Peluso & Deeks, 2024). Insbesondere hospitalisierte COVID-19-Patienten weisen daher ein hohes Risiko für PCS auf (Haunhorst et al., 2022; Tsampasian et al., 2023; Woodrow et al., 2023). Eine Hospitalisierung bzw. intensivmedizinische Betreuung ist bei schweren bis kritischem COVID-19-Verläufen notwendig (vgl. Tab. 1). Bei diesen Fällen kommt es zu Atemnot (Sauerstoffsättigung < 94 %) und einer ausgeprägten Immunantwort mit hoher Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bis hin zur entgleisten Entzündungsreaktion (Zytokinsturm) und Gewebeschäden an mehreren Organen (Tan et al., 2021). Postakute Symptome nach einer Hospitalisierung aufgrund einer schweren Infektionskrankung sind sehr prävalent und treten bei anderen Erkrankungen in der gleichen Häufigkeit wie bei COVID-19 auf (Azzam et al., 2024). Fleischmann-Struzek et al. (2024) weisen auf die vielfältige Ätiologie anhaltender Symptome nach Hospitalisierung und intensivmedizinischer Betreuung hin und schlagen die Unterscheidung in PCS, Post-Sepsis-Syndrom (PSS) und Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) vor. Eine eindeutige diagnostische Abgrenzung ist jedoch in der Regel aufgrund der überlappenden klinischen Bilder nicht möglich.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei hospitalisierten Patienten, neben den durch SARS-CoV-2 verursachten Organschäden auch die hohe Belastung durch den Krankenhausaufenthalt und die intensivmedizinische Versorgung selbst die Entstehung persistierender

Symptome begünstigen. So kann beispielsweise die maschinelle Beatmung im Rahmen einer schweren COVID-19 zu Schädigungen des Lungengewebes führen, die mit erhöhten Entzündungswerten einhergehen und Symptome ähnlich dem PCS hervorrufen (Beitler, Malhotra & Thompson, 2016). Nach aktuellem Kenntnisstand ist daher davon auszugehen, dass bei hospitalisierten Patienten im Vergleich zu nicht-hospitalisierten Personen weitere Pathomechanismen eine Rolle spielen.

2.4.3 Viruspersistenz und Reaktivierung latenter Viren

Bei Infektion mit SARS-CoV-2 bindet das Virus an die ACE2-Rezeptoren an verschiedenen Geweben (vgl. Kapitel 2.1). Zwischen der Akutantwort des angeborenen Immunsystems und der Bildung spezifischer Antikörper liegen in der Regel zwei bis vier Wochen (Lapiente, Winkler & Tenbusch, 2024). Die durch B-Lymphozyten gebildeten spezifischen Antikörper richten sich in erster Linie gegen das rezeptorbindende Spikeprotein des Virus (Bohmwald et al., 2024). Persistierende Virusanteile wurden jedoch in verschiedenen Organgeweben (z. B. Nerven- und Endothelgewebe) z.T. Monate nach der Erstinfektion identifiziert, ohne dass ein Nachweis im Blutplasma möglich ist (Stein et al., 2022). Zuo et al. (2024) untersuchten Gewebeproben von 225 Patienten mit milder COVID-19 und fanden virale Ribonukleinsäure (RNA) nach einem Monat (bei 30 % der Probanden), zwei Monaten (27 %) und vier Monaten (11 %). Die Autoren konnten zudem einen Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2-RNA und persistierenden Symptomen feststellen (OR: 5,17). Persistierende Viren können zu einer Dysregulation des Immunsystems mit chronischen Entzündungsprozessen führen, was in Organschäden und -störungen resultieren kann (Perumal et al., 2023).

Darüber hinaus wurde bei einigen Patienten auch eine Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) im Zuge einer SARS-CoV-2-Infektion festgestellt, die auch einen Zusammenhang mit dem Auftreten anhaltender Symptome zeigt (Almulla, Maes, Zhou, Al-Hakeim & Vojdani, 2024; Rohrhofer et al., 2023). Eine Reaktivierung des EBV tritt besonders bei Patienten mit schwerwiegender COVID-19 auf (Zubchenko, Kril, Nadizhko, Matsyura & Chopyak, 2022). Es wird davon ausgegangen, dass das reaktivierte EBV die Bildung von ACE2-Rezeptoren an Endothelzellen begünstigt und so die Infiltration durch SARS-CoV-2 beschleunigt (Vojdani, Vojdani, Saidara & Maes, 2023). Eine Reaktivierung latenter Viren ist möglicherweise auch ursächlich für eine chronisch-inflammatorische Immunreaktion (Serapide et al., 2024).

Leng et al. (2023) geben an, dass persistierende Viren im Darm möglicherweise zu Störungen der Darm-Hirn-Achse führen, was eine mögliche Erklärung für anhaltende neurologische Symptome wie Fatigue und Gedächtnisstörungen ist. Persistierende Viren im Gastrointestinaltrakt und entsprechende immunologisch-inflammatorisch bedingte Störungen des Darmbioms,

die Einfluss auf die Entstehung von PCS-Symptomen haben können, wurden in mehreren Studien gefunden (Blackett, Wainberg, Elkind & Freedberg, 2022; Upadhyay et al., 2023; Yeoh et al., 2021).

In einer Untersuchung von Personen mit SARS-CoV-2-Infektion ($n = 77.561$) konnten jedoch nur bei 0,07 % ($n = 54$) persistierende Viren 60 Tage nach Infektion mittels RNA-Nachweisen festgestellt werden (Ghafari et al., 2024). Die Wahrscheinlichkeit für anhaltende Symptome war bei diesen Personen um 50 % höher als bei Probanden, bei denen keine Viruspersistenz festgestellt wurde. Der Anteil an Personen mit postakuten Symptomen lag in der Gruppe der persistierenden Infektionen bei 9 % und in der Gruppe der nicht-persistierenden Infektionen bei 5,4 %. Peter et al. (2025) fanden in einer kontrollierten Studie bei Betroffenen ($n = 982$) ein Jahr nach Krankheitsbeginn keine Hinweise für persistierende Coronaviren oder reaktiviertes EBV. Weitere Untersuchungen zeigen zudem, dass persistierende Spikeproteine des Coronavirus nicht im Zusammenhang mit postakuten PCS- oder ME/CFS-Symptomen stehen (Fehrer et al., 2025).

Diese Daten deuten darauf hin, dass bei einem Teil der Betroffenen persistente Viren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von PCS spielen, es sich hierbei jedoch lediglich um einen möglichen Pathomechanismus handelt.

2.4.4 Mitochondriale Dysfunktion

Mitochondrien sind Zellorganellen, die eine entscheidende Funktion im Stoffwechsel spielen, da sie mittels oxidativer Phosphorylierung Adenosintriphosphat (ATP) produzieren. Dieses energiereiche Molekül ist für die Aufrechterhaltung der Zellfunktion (z. B. Kontraktion von Muskelzellen) und die Durchführung biochemischer Prozesse unerlässlich (San-Millán, 2023). Eine weitere wichtige Funktion der Mitochondrien liegt in der Initiierung immunologischer Prozesse und dabei in erster Linie der Aktivierung des angeborenen Immunsystems mittels zellulärer Signalkaskaden (Burtscher et al., 2020). Darüber hinaus sind die Mitochondrien die hauptsächlichen Produzenten reaktiver Sauerstoffspezies (engl. *Reactive oxygen species*, ROS) und tragen so zur Entstehung oxidativen Stresses bei. Die Produktion von ROS erfüllt unter physiologischen Bedingungen bedeutende Signalfunktionen innerhalb der Zelle und trägt erst bei Überschreitung der antioxidativen Kapazitäten zur Entstehung von Krankheiten bei (San-Millán, 2023). Mittels Bildung von Signalmolekülen und ROS können Mitochondrien auch Entzündungsprozesse initiieren. Möglicherweise sind die Mitochondrien über diese Mechanismen auch an der Aufrechterhaltung chronischer Entzündungsprozesse bei PCS beteiligt (Chen, Chang & Hung, 2023). Aufgrund der vielfältigen Aufgaben der Mitochondrien wird mitochondriale Dysfunktion als Risikofaktor zahlreicher Erkrankungen (u.a. COVID-19) gesehen (San-Millán, 2023; Shoraka et al., 2023). Befunde an COVID-19-Patienten zeigen

zudem, dass SARS-CoV-2 die Mitochondrien direkt und anhaltend schädigen kann (Shang et al., 2021; Shoraka et al., 2023). In mehreren Studien konnten Zusammenhänge zwischen mitochondrialer Dysfunktion, Störungen des Immunsystems, des Metabolismus sowie oxidativem Stress bei COVID-19, PCS und ME/CFS aufgezeigt werden (Ernst et al., 2023; Peppercorn, Edgar, Kleffmann & Tate, 2023; Streng et al., 2022; Vitis et al., 2022). Guntur et al. (2022) fanden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie im Blutplasma von PCS-Betroffenen Metaboliten, die auf eine gestörte aerobe Fettoxidationskapazität hinweisen. In einer weiteren kontrollierten Studie an PCS-Betroffenen mit Post-exertioneller Malaise (PEM) wurde eine reduzierte mitochondriale Energiebereitstellung bei PCS festgestellt, die sich nach körperlicher Anstrengung noch weiter verschlechterte (Appelman et al., 2024). Szögi et al. (2024) stellten funktionelle und strukturelle Störungen der Mitochondrien bei PCS fest, die im Zusammenhang mit der Ausprägung der Symptome stehen. Die Autoren schlagen daher Marker der mitochondrialen Funktionsfähigkeit (z. B. zirkulierende mitochondriale DNA) als potenzielle diagnostische Marker des PCS vor. Die Faktoren, mittels derer mitochondriale Dysfunktion an der Pathogenese des PCS beteiligt ist, können im Wesentlichen unter den folgenden Aspekten zusammengefasst werden (Molnar et al., 2024):

1. Gestörte Energieproduktion
2. Oxidativer Stress durch vermehrte Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies
3. Immundysregulation und chronische Entzündungsreaktionen
4. Metabolische Störungen (z. B. gestörter Fettstoffwechsel)

Schädigungen der Mitochondrien stellen ein potenzielles pathophysiologisches Bindeglied zwischen akutem Infektionsgeschehen und persistierenden PCS-Symptomen dar. Eine reduzierte ATP-Produktion aufgrund mitochondrialer Dysfunktion ist beispielsweise eine mögliche organische Erklärung für anhaltende Fatigue, Muskelschwäche und Belastungsintoleranz (Appelman et al., 2024; Leitner et al., 2024; Molnar et al., 2024).

Die pathologischen Veränderungen der Mitochondrien können Schädigungen an weiteren Geweben und Organsystemen verursachen und nehmen daher möglicherweise eine zentrale Stellung in der multifaktoriellen Pathophysiologie des PCS ein. Zu den Faktoren, die in wechselseitiger Beziehung zur mitochondrialen Dysfunktion stehen, gehören endotheliale Dysfunktion, chronische Entzündungsreaktionen, Autoimmunität, Störungen des Mikrobioms und neuronale Schäden.

Scheibenbogen und Wirth (2025) sehen Schädigungen der Mitochondrien als zentralen Pathomechanismus bei ME/CFS sowie schweren Formen von PCS mit Fatigue und PEM, die die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen. Sie stützen ihre Hypothese auf mehrere Studien von Muskelbiopsien, die nahelegen, dass insbesondere bei Personen mit PEM eine muskuläre

Mikroperfusion zu Störungen des mitochondrialen Ionentransports und in der Folge zu einer Schädigung der Mitochondrien führt (Agergaard et al., 2023; Appelman et al., 2024; Aschman et al., 2023; Hejbøl et al., 2022; Walitt et al., 2024). Auslöser der verschlechterten Muskeldurchblutung können Entzündungen, Autoimmunität und endotheliale Dysfunktion sein (Scheibenbogen & Wirth, 2025).

Die Verbesserung und Erhaltung der mitochondrialen Leistungsfähigkeit ist demzufolge ein entscheidendes Therapieziel bei PCS. Individualisierte körperliche Aktivität ist daher aufgrund ihrer nachgewiesenen positiven Effekte auf die mitochondriale Biogenese und Funktion als potenzielle kausaltherapeutische Maßnahme in Betracht zu ziehen (Molnar et al., 2024).

2.4.5 Autoimmunität

Ein weiterer möglicher Effekt einer SARS-CoV-2-Infektion ist die Bildung von Autoantikörpern, die sich gegen körpereigenes Gewebe richten. So berichten mehrere Studien, dass im Zuge von COVID-19 häufig Autoimmunerkrankungen wie Arthritis auftreten (Gracia-Ramos, Martin-Nares & Hernández-Molina, 2021; Hosseini et al., 2022). Das Spikeprotein von SARS-CoV-2 weist zudem strukturelle Ähnlichkeiten mit Autoantigenen auf (Vojdani et al., 2023). Die Autoimmunität bei PCS scheint durch eine erhöhte Aktivität der B-Lymphozyten und der Bildung von Antikörpern gegen körpereigene sowie körperfremde Antigene gekennzeichnet zu sein (Leng et al., 2023). Die These einer durch Antigene hervorgerufenen anhaltenden Funktionsstörung des Immunsystems wird durch Studienergebnisse gestützt, die aktivierte B-Lymphozyten und erschöpfte T-Lymphozyten mit entsprechendem Funktionsverlust bei PCS fanden (Files et al., 2021; Klein et al., 2023; Woodruff et al., 2023; Yin et al., 2024). Etter et al. (2022) stellten zudem fest, dass bei PCS autoimmunologische Prozesse im Zusammenspiel mit Beeinträchtigungen der Blut-Hirn-Schranke sowie neuroinflammatorischen Prozessen auftreten, die zu Schädigungen des Gehirns führen. Diese pathologischen Veränderungen stehen im direkten Zusammenhang mit neurokognitiven Symptomen wie Fatigue und Konzentrationsstörungen. Leng et al. (2023) führen mehrere Studien an, die Hinweise auf ein Zusammenspiel aus Autoimmunität, Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Beeinträchtigungen der Blut-Hirn-Schranke zeigen. Die Autoren stützen sich dabei jedoch in erster Linie auf Einzelfallstudien und Untersuchungen mit kleineren Stichproben.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 90 PCS-Betroffenen und 90 gesunden Personen wurde das Auftreten spezifischer Antikörper gegen neuronale Proteine und Schäden der Blut-Hirn-Schranke untersucht (Almulla et al., 2024). Die PCS-Betroffenen wiesen Anzeichen einer starken Autoimmunreaktion auf. Die gefundenen Autoantikörper richteten sich dabei unter anderem gegen das basische Myelinprotein (MBP) sowie Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

(MOG), was zu Schäden an den Myelinscheiden der Neuronen führt und neuroinflammatorische Prozesse initiiert. Darüber hinaus fanden die Autoren Anzeichen für erhöhten oxidativen Stress (*advanced oxidation protein products*, AOPP) sowie Entzündungsprozesse (C-reaktives Protein, CRP). Mittels multipler Regressionsanalyse wurde festgestellt, dass Antikörper gegen MOG, CRP und AOPP 41,7 % der Varianz der Fatigue aufklären konnten. Die Daten deuten zudem darauf hin, dass die Antikörper gegen neuronale Proteine und Entzündungsmarker die stärksten Prädiktoren für PCS sind. Weiterhin fanden die Autoren persistierende SARS-CoV-2-Viren sowie reaktivierte Epstein-Barr-Viren (EBV). Sie kommen daher zu dem Schluss, dass SARS-CoV-2 eine ausgeprägte immunologisch-inflammatorische Reaktion auslöst, die zu autoimmunologischen Prozessen und Schäden an Nervengewebe führt. Diese Vorgänge werden durch oxidativen Stress und persistierende bzw. reaktivierte Viren (SARS-CoV-2 und EBV) beeinflusst und stehen im Zusammenhang mit neurokognitiven PCS-Symptomen (z. B. Fatigue). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass autoimmunologisch bedingte Schädigungen der Myelinscheiden ein wichtiger Aspekt der Pathophysiologie des PCS sind. Eine Erkrankung, die ebenfalls durch Schädigungen der Myelinscheiden gekennzeichnet ist und teils ähnliche Symptome wie PCS aufweist, ist die Multiple Sklerose. Weitere Studien fanden neben Autoantikörpern gegen neuronale Proteine auch Autoimmunreaktionen gegen Endothelgewebe, was eine verschlechterte Gewebedurchblutung nach sich zieht (Saxena & Mautner, 2024). Eine mögliche therapeutische Strategie beim Vorliegen von Autoantikörpern bei PCS ist deren Entfernung aus dem Blutplasma mittels Immunoabsorption. Inwiefern es sich hierbei um eine geeignete Therapie mit nachhaltigem Effekt handelt, kann auf Basis der vorliegenden Daten jedoch noch nicht abschließend beantwortet werden (Korth et al., 2024; Stein et al., 2025; Stortz et al., 2025).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass autoimmunologische Prozesse einen entscheidenden Anteil an der Pathogenese des PCS haben. Die Bildung von Autoantikörpern wird dabei vermutlich nicht direkt durch die SARS-CoV-2-Infiltration hervorgerufen, sondern durch entgleiste Immun- und Entzündungsreaktionen, die zudem durch Viruspersistenz und oxidativen Stress beeinflusst werden. Die Ergebnisse von Almulla et al. (2024) zeigen zudem, dass sich die Autoimmunreaktion gegen neuronale Proteine richten kann und zu Gewebeschäden im ZNS führt, die im Zusammenhang mit neurokognitiven PCS-Symptomen stehen. Der These einer entgleisten Immunreaktion bei PCS stehen jedoch Studienergebnisse gegenüber, die keine Unterschiede in der langfristigen immunologischen Reaktion auf SARS-CoV-2 zwischen Infizierten mit und ohne postakuten Symptomen gefunden haben (Altmann et al., 2023; Tröscher et al., 2024).

2.4.6 Chronische Entzündungen

Sobald sich SARS-CoV-2 an die ACE2-Rezeptoren der Wirtszelle bindet, wird eine immunologische Antwort auf den Virusbefall ausgelöst. Dies führt unter anderem zu der Bildung proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-4, IL-5 und IL-6) sowie der Bildung und Aktivierung von T-Lymphozyten. Die immunologisch-inflammatorische Reaktion auf SARS-CoV-2 wird zusätzlich durch mitochondriale Dysfunktion, oxidativen Stress und Gewebeschäden beeinflusst. Das Ausmaß des Entzündungsgeschehens wird im Rahmen einer milden bis moderaten COVID-19 durch die Bildung von pro- und antiinflammatorischer Botenstoffe reguliert. Diese Regelkreismechanismen bewirken bei physiologischem Heilungsverlauf auch das Abklingen der Entzündung. Bei schweren COVID-19-Verläufen kann es jedoch zur deregulierten Bildung proinflammatorischer Zytokine kommen. Dieser Zytokinsturm kann zu Organschäden führen und stellt einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar (Silva et al., 2023).

Die Daten zur Pathophysiologie der PCS zeigen, dass inflammatorisch-immunologische Prozesse auch über die Akutphase einer COVID-19 hinaus an der Aufrechterhaltung von PCS-Symptomen beteiligt sind. Das fehlende Abklingen der akuten Entzündungsprozesse tritt auch bei anderen chronischen Erkrankungen (z. B. Arthritis) auf und führt zu anhaltenden Störungen und Gewebeschäden (Schett & Neurath, 2018). Daten eines systematischen Reviews zu Biomarkern bei PCS zeigen, dass bei Betroffenen häufig die Zytokine IL-6 und TNF- α sowie CRP erhöht sind (Lai et al., 2023). Diese Moleküle sind Indikatoren für eine anhaltende Entzündungsreaktion bei PCS. Berentschot et al. (2023) führten immunologische Untersuchungen bei hospitalisierten PCS-Betroffenen mit Fatigue und ohne Fatigue sowie gesunden Kontrollprobanden durch. Sie fanden bei allen PCS-Patienten Indikatoren für anhaltende Entzündungsreaktionen sowie Anzeichen erschöpfter T-Lymphozyten. Probanden mit Fatigue wiesen zudem eine höhere Monozytenaktivität auf, die möglicherweise eine Ursache verstärkter Endothelschäden bei PCS mit Fatigue ist.

Besonders Organgewebe, welches eine hohe Anzahl an ACE2-Rezeptoren aufweist, kann an anhaltenden Entzündungsreaktionen beteiligt sein. Bohmwald et al. (2024) weisen darauf hin, dass es infolge einer SARS-CoV-Infiltration am Endothelgewebe zu Schäden der Endothelzellen kommen kann. Persistierende Infektionen des Endothels wurden auch nach der Akutphase beobachtet und können zu Hyperkoagulabilität führen. Dies erhöht das Risiko für thrombotische Ereignisse und eine verschlechterte Blutversorgung. Die Schäden am Endothelgewebe können darüber hinaus auch direkt an der Freisetzung von Zytokinen beteiligt sein. Aschman et al. (2023) untersuchten eine Kohorte nicht-hospitalisierter PCS-Patienten (n = 11) mit Fatigue und PEM und verglichen die Daten mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren stellten dabei Schädigungen des Endothels sowie Veränderungen an den Skelettmuskelfasern fest, die auf eine gestörte Sauerstoffausschöpfung hindeuten. Da sie keine Anzeichen für eine

Autoimmunreaktion fanden, schlussfolgerten sie, dass bei den Betroffenen eine lokale begrenzte Entzündungsreaktion auf Ebene der Skelettmuskulatur vorliegt. Eine weitere kontrollierte Studie mit ME/CFS- und PCS-Betroffenen fand bei beiden Erkrankungen erhöhte Entzündungsmarker und Marker endothelialer Gewebeschäden im Vergleich zu gesunden Personen (Domingo et al., 2024). Eine Untersuchung von Probanden (n = 66) mit überwiegend schwerem Akutverlauf (62 %) fand bei 86 % aller Probanden Anzeichen für endotheliale Dysfunktion. Weiterhin lagen bei allen Probanden erhöhte proinflammatorische Zytokinwerte vor (Tilikete et al., 2024). Choi et al. (2025) stellten bei Personen mit PCS eine gestörte endotheliale Funktion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest. Nach einer Trainingsintervention, die aus kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining bestand, kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Endothelfunktion sowie einer Linderung der PCS-Symptome.

Neben den Endothelzellen weisen auch die Zellen im Gastrointestinaltrakt eine hohe Anzahl an ACE2-Rezeptoren auf und können durch SARS-CoV-2 geschädigt werden und einen Hort für persistierende Viren darstellen. Eine erhöhte virale Infiltration von Darmzellen kann außerdem zur Bildung von Endotoxinen führen. Diese erhöhen die Permeabilität des Darms für Makromoleküle (engl. *leaky gut*) und können so die Entstehung chronischer Entzündungen begünstigen (Vojdani et al., 2023). Eine Infektion des Darms und die damit verbundenen immunologischen Prozesse können auch zur Dysbiose der Darmflora führen (Bohmwald et al., 2024). Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass Darm und ZNS über die Darm-Hirn-Achse in direktem Signalaustausch stehen und die Darmflora beispielsweise an der Entstehung von Depressionen beteiligt sein kann (Iqbal et al., 2025; Irum, Afzal, Faraz, Aslam & Rasheed, 2023). Entzündliche Erkrankungen des Darms und Störungen des Mikrobioms können so auch zu neurokognitiven Symptomen führen (Loh et al., 2024). Eine durch SARS-CoV-2 hervorgerufene Dysregulation des Darmbioms wird daher als potenzieller weiterer Pathomechanismus für postakute Symptome gesehen (Pathak & Agrawal, 2025).

Die Aktivierung von Immunzellen im ZNS (z. B. Mikrogliazellen) kann eine sog. Neuroinflammation, d. h. eine Entzündungsreaktion des ZNS, bewirken (DiSabato, Quan & Godbout, 2016). Inflammatorische Prozesse des ZNS weisen einen möglichen direkten Zusammenhang zwischen Pathologie und PCS-Symptomen auf, da Neuroinflammation anhaltende neurokognitive Symptome (z. B. Fatigue, Depressionen, Gedächtnisstörungen) verursacht (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson & Kelley, 2008; Lee, Sato & Son, 2024). Chronische Entzündungsreaktionen in der Körperperipherie können zudem durch die Aktivierung neuronaler Immunzellen an der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt sein (Moyse et al., 2022). Neben den in der Körperperipherie gebildeten Zytokinen die die Blut-Hirn-Schranke passieren können und zur Aktivierung von Mikrogliazellen führen, wird auch eine direkte virale Infiltration von Nervengewebe im ZNS diskutiert. So kann SARS-CoV-2 Zellen infizieren, die in der Lage

sind, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und sich so im ZNS auszubreiten (sogenannte Trojanisches Pferd-Hypothese). Darüber hinaus gilt auch eine virusbedingte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und eine daraus resultierende erhöhte Permeabilität als mögliche Ursache für Neuroinflammation (Dos Reis, Selvam & Ayyavoo, 2024).

Müller und Di Benedetto (2024) sehen einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und einer beschleunigten Immunoseneszenz, die unter anderem mit chronischen Entzündungen und neurokognitivem Verfall einhergeht. Die Bedeutung chronischer Entzündungsprozesse in der Pathophysiologie des PCS wird auch durch weitere Studien aufgezeigt, die Anzeichen anhaltender inflammatorischer Prozesse bei Betroffenen feststellten (Woodruff et al., 2023; Yin et al., 2024). Persistierende Entzündungen treten jedoch nicht nur bei PCS auf, sondern spielen auch in der Entstehung weiterer chronischer Erkrankungen wie Depressionen, neurodegenerativen Erkrankungen, Adipositas, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen eine Rolle (Burini, Anderson, Durstine & Carson, 2020; Fang et al., 2023; Furman et al., 2019; Lee & Giuliani, 2019). Erhöhte Entzündungsmarker bei Personen mit PCS-Symptomen sind demnach nicht zwingend auf die SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen, sondern können auch mit komorbiden Störungen und Erkrankungen in Verbindung stehen. Nach Furman et al. (2019) stehen chronische Entzündungsprozesse auch im Zusammenhang mit Bewegungsmangel, Stress, sozialer Isolation und einer generell zunehmenden Immunoseneszenz im Alter. Chronische Inflammationen sind demnach ein verbreitetes Phänomen und treten nicht nur im Kontext postinfektiöser Syndrome auf.

Obwohl die vorliegende Evidenz auf eine wichtige Bedeutung chronischer Entzündungen bei PCS hindeutet, ließen sich nicht in allen Studien Nachweise für inflammatorische Prozesse finden (Altmann et al., 2023; Fleischer et al., 2022; Fleischer et al., 2024). Da chronische Inflammation eine prävalente Erscheinung in der Allgemeinbevölkerung darstellt, ist auch plausibel, dass diese Prozesse schon vor der Infektion auftraten und durch die COVID-19 erst demaskiert wurden. Einige Daten zeigen zudem, dass Entzündungsmarker im Verlauf der PCS abnehmen und möglicherweise andere Mechanismen (mitochondriale Dysfunktion, Autoimmunität) in fortgeschrittenen Stadien die Pathophysiologie dominieren (Legler et al., 2023; Scheibenbogen & Wirth, 2025).

Auf Basis der aktuell vorliegenden Evidenz ist davon auszugehen, dass chronisch-inflammatorische Prozesse zumindest bei einem Teil der Betroffenen eine wichtige Rolle im Rahmen der Pathophysiologie des PCS spielen und Anzeichen eines nachhaltig gestörten Immunsystems sind. Immunologisch-inflammatorische Störungen können durch eine Vielzahl von Faktoren und komplexer Mechanismen ausgelöst und aufrechterhalten werden. Chronische In-

flamationsprozesse verursachen möglicherweise auch weitere pathophysiologische Prozesse, die nach Abklingen der initialen Entzündung die Erkrankungsmechanismen dominieren.

2.4.7 Fazit zu den Krankheitsursachen

Die vorliegenden Erkenntnisse deuten darauf hin, dass dem PCS keine einheitliche Pathogenese zugrunde liegt, sondern verschiedene Pathomechanismen postakute Symptome nach einer SARS-CoV-2-Infektion verursachen. In der Literatur finden sich zahlreiche Belege für eine biologisch-organische Pathophysiologie. Allerdings sind diese Befunde zum Teil nicht reproduzierbar, stammen aus kleinen Kohorten bzw. können nur einen Teil des breiten Symptomspektrums kausal erklären. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise für eine psychosomatisch bedingte Pathogenese des PCS. Es ist zudem plausibel, dass in einzelnen Stadien der Chronifizierung unterschiedliche Pathomechanismen das Krankheitsgeschehen dominieren. Aufgrund unspezifischer Diagnosekriterien sowie fehlender eindeutiger diagnostischer Marker (vgl. Kapitel 2.2) muss auch in Betracht gezogen werden, dass es sich bei PCS nicht um ein uniformes Erkrankungsbild handelt, sondern verschiedene Entitäten die Diagnosekriterien erfüllen können.

2.5 Symptomatik

Betroffene stellen nach einer Infektion mit dem Coronavirus eine Vielzahl persistierender oder neuauftretender Symptome fest. So wurden in einer Patientenbefragung über 200 verschiedene Symptome angegeben, die nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftraten und für mindestens 28 Tage anhielten (Davis et al., 2021). Bei der Symptomerhebung mittels Selbstauskunft muss jedoch beachtet werden, dass die so erhobenen Symptome auch auf andere Erkrankungen zurückgeführt werden können (vgl. Kapitel 2.3.1). Zudem können aufgrund der unscharfen PCS-Definitionen alle idiopathisch auftretenden postakuten Symptome, die Diagnosekriterien erfüllen (vgl. Kapitel 2.2). Eine zuverlässigere Bestimmung von PCS-Symptomen ermöglichen daher kontrollierte Studien. In einer Auswertung von über 2 Millionen Patientendaten nicht-hospitalisierter Personen in Großbritannien wurden 115 verschiedene Symptome festgestellt, die die WHO-Definition von PCS erfüllten (Subramanian et al., 2022). Beim Vergleich mit Nicht-infizierten konnten 62 Symptome nachgewiesen werden, deren Auftreten im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion stand. Zu den Symptomen, die häufig 12 Wochen nach einer bestätigten Infektion mit dem Coronavirus auftraten, gehörten Geruchs-

störungen, Brustschmerzen, Schnupfen, Fatigue, Haarausfall und Fieber. Darüber hinaus werden häufig anhaltende kognitive Einschränkungen (z. B. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen) nach einer Coronainfektion festgestellt (Ceban et al., 2022).

Obwohl die auftretenden Symptome intraindividuell meist stabil sind, unterliegt ihr Schweregrad beim PCS typischerweise zeitlichen Fluktuationen (Greenwood et al., 2024; Sivan et al., 2024). Die Einschränkungen führen zu einer herabgesetzten Alltagsbelastbarkeit und wirken sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus (Nielsen et al., 2022). Einer Analyse von van Dijk et al. (2024) zufolge, lassen sich die Symptome 100 Tage nach der Infektion in drei Symptomgruppen einteilen (vgl. Abb. 3).

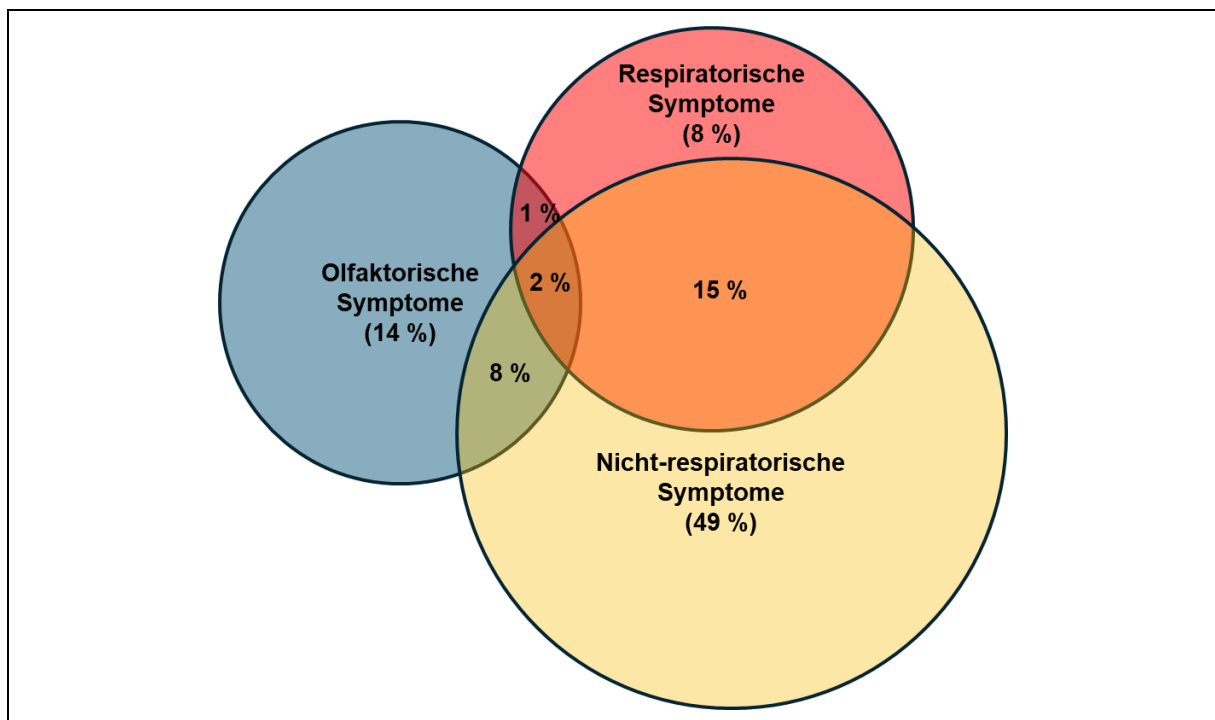


Abb. 3: Verteilung und Überschneidung der unterschiedlichen Symptomcluster 100 Tage nach Infektion. Respiratorische Symptome: Husten, Kurzatmigkeit. Nicht-respiratorische Symptome: Fatigue und Kopfschmerzen. Olfaktorische Symptome: Geruchs- und Geschmacksstörungen (modifiziert nach van Dijk et al., 2024, S. 6)

Bis zu zwei Drittel der PCS-Betroffenen erfüllen auch ein Jahr nach erstmaligem Auftreten die Diagnosekriterien und weisen häufig Fatigue, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, Belastungsintoleranz und neurokognitive Einschränkungen auf (Peter et al., 2025). Die gesundheitlichen Einschränkungen führen häufig zur Arbeitsunfähigkeit und gehen einer Betroffenenbefragung (n = 1.021) zufolge bei moderaten Symptomen mit einer durchschnittlichen Krankschreibungsdauer von 237 Tagen einher (Haering, Kottmann, Ellert & Loga, 2023).

Das PCS präsentiert sich nach derzeitigem Kenntnisstand als eine multisystemische Erkrankung breiter Symptomatik. Der überwiegende Teil der Betroffenen ist jedoch im Symptombereich der chronischen Fatigue einzuordnen. In den Fällen klinisch relevanter Fatigue geht die Erkrankung häufig mit reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit sowie Belastungsintoleranz einher und führt zu starken Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

2.5.1 Fatigue

Fatigue (engl. *Ermüdung*) bezeichnet ein Gefühl bzw. einen Zustand, der durch Energielosigkeit, herabgesetzte körperliche und mentale Leistungsfähigkeit und ein erhöhtes Erholungsbedürfnis gekennzeichnet ist. Bei akuter Ermüdung handelt es sich um eine universelle Erscheinung des menschlichen Lebens. Vorübergehende, durch geistige oder körperliche Anstrengung ausgelöste adaptive Ermüdung ist von langanhaltenden (Wochen bis Monate) pathologischen Erschöpfungszuständen zu unterscheiden. Letztere resultieren entweder aus primären Krankheitsmechanismen (z. B. Multipler Sklerose) oder aus sekundären Krankheitsfolgen wie z. B. Schlafstörungen, Schmerz oder Depressionen und führen zu Einschränkungen im alltäglichen Leben (Behrens et al., 2023).

Belastungsinduzierte akute Fatigue ist ein wichtiger physiologischer Mechanismus, der vor Schäden durch Überlastung schützt (Raizen et al., 2023). Im Kontext akuter Abwehrreaktionen des Immunsystems erfüllt Fatigue ebenfalls eine adaptive Funktion, da sie durch den reduzierten Aktivitätsantrieb eine Konservierung von Energiereserven bewirkt (Dantzer, 2023; Hart, 1988). Fatigue ist ein typisches Kennzeichen des Krankheitsverhaltens bei akuten Infektionskrankungen und ist mit der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) und Interleukin-6 (IL-6), assoziiert (Schmidt et al., 2022).

Obwohl im Deutschen die Begriffe Müdigkeit, Schläfrigkeit und Fatigue häufig synonym verwendet werden (Kornder, Baum, Maisel & Lindner, 2023), sind diese Konstrukte voneinander abzugrenzen. Akute und anhaltende Fatigue kann trotz ausreichendem und erholsamem Schlaf auftreten (Raizen et al., 2023). Die Prävalenz von milder bis moderater Fatigue liegt gemäß der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ bei 29,7 %. Die Daten weisen zudem auf ein gehäuftes Auftreten im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen, Depressionen, einem schlechten subjektiven Gesundheitszustand und PCS hin. Zudem tritt Fatigue häufiger bei jüngeren Menschen (relatives Risiko [RR] bei 18- bis 29-Jährigen: 1,92), Frauen (RR: 1,22) sowie Personen mit niedrigem Bildungsstand (RR: 1,69) auf (Poethko-Müller et al., 2024).

Fatigue ist ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Symptom und Begleiterscheinung zahlreicher Erkrankungen. Bei Personen, die aufgrund von Fatigue einen Arzt oder eine Ärztin konsultieren, ist somit eine ausführliche Anamnese notwendig, um die zugrunde liegende Ätiologie

zu klären (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. [DEGAM], 2022).

2.5.1.1 Prävalenz der Post-COVID-Fatigue

Fatigue stellt das häufigste PCS-Symptom dar (Alkodaymi et al., 2022; Gentilotti et al., 2023; Nguyen et al., 2022; Rosa-Souza et al., 2024). Einer Metaanalyse von 194 Studien zufolge tritt Fatigue bei 28,4 % der hospitalisierten und 34,8 % der nicht-hospitalisierten COVID-19 Patienten nach durchschnittlich 126 Tagen auf (O'Mahoney et al., 2023). Nehme, Chappuis, Kaiser, Assal und Guessous (2022) stellten zudem fest, dass 83 % der Personen, die angaben unter Fatigue zu leiden ($n = 258$), eine klinisch relevante Ausprägung der Fatigue aufwiesen (Chalder Fatigue Scale > 4). In einer Studie von Cornelissen et al. (2024) wiesen 75,9 % der PCS-Betroffenen ($n = 95$) nach 3-6 Monaten eine klinisch relevante Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS ≥ 4) auf. Nach 9-12 Monaten lag die Prävalenz bei 57,1 %. Einer Metaanalyse von zwölf Studien zufolge, liegt die Prävalenz von Fatigue zwei Jahre nach der SARS-CoV-2-Infektion bei 28,0 % (Fernandez-de-Las-Peñas et al., 2024).

Fatigue stellt somit aufgrund seiner hohen Prävalenz, der häufig klinisch relevanten Ausprägung und den langwierigen Verläufen das dominierende PCS-Symptom dar. Zudem gehen PCS-Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronischen Fatigue häufig mit langanhaltenden Symptomverläufen einher, die in vielen Fällen auch die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen (Peter et al., 2025).

2.5.1.2 Fatigue und Fatigability

In der wissenschaftlichen Literatur wird häufig auf die Unterscheidung zwischen Fatigue und Fatigability (dt. *Ermüdbarkeit*) hingewiesen. Tankisi, Versace, Kuppuswamy und Cole (2024) definieren Fatigue als die subjektive Wahrnehmung von Erschöpfung und Energielosigkeit, die nicht zwangsläufig die Folge einer vorangegangenen Anstrengung ist. Fatigue stellt eine subjektive Größe dar, die mittels Fragebögen operationalisiert werden kann und sich aus einer situativen (engl. *state fatigue*) und einer überdauernden (engl. *trait fatigue*) Komponente zusammensetzt (Enoka, Almuklass, Alenazy, Alvarez & Duchateau, 2021). Bei Fatigability handelt es sich hingegen um den Leistungsabfall während körperlicher oder geistiger Anstrengung. Fatigability setzt sich aus einer muskulären (objektiven) und einer subjektiven Dimension zusammen. Erstere beschreibt die Abnahme kontraktile Eigenschaften und willentlicher Aktivierung der Skelettmuskulatur. Diese Dimension lässt sich z. B. über die Abnahme der Kraftleistung bei wiederholter maximaler Muskelkontraktion messen (Millet et al., 2023). Unter subjektiver Fatigability wird hingegen die Wahrnehmung von Ermüdung während körperlicher

Belastung verstanden, die mittels Befragung erhoben werden kann (Enoka & Duchateau, 2016). Die verschiedenen Dimensionen des Symptoms Fatigue werden in Abb. 4 dargestellt.

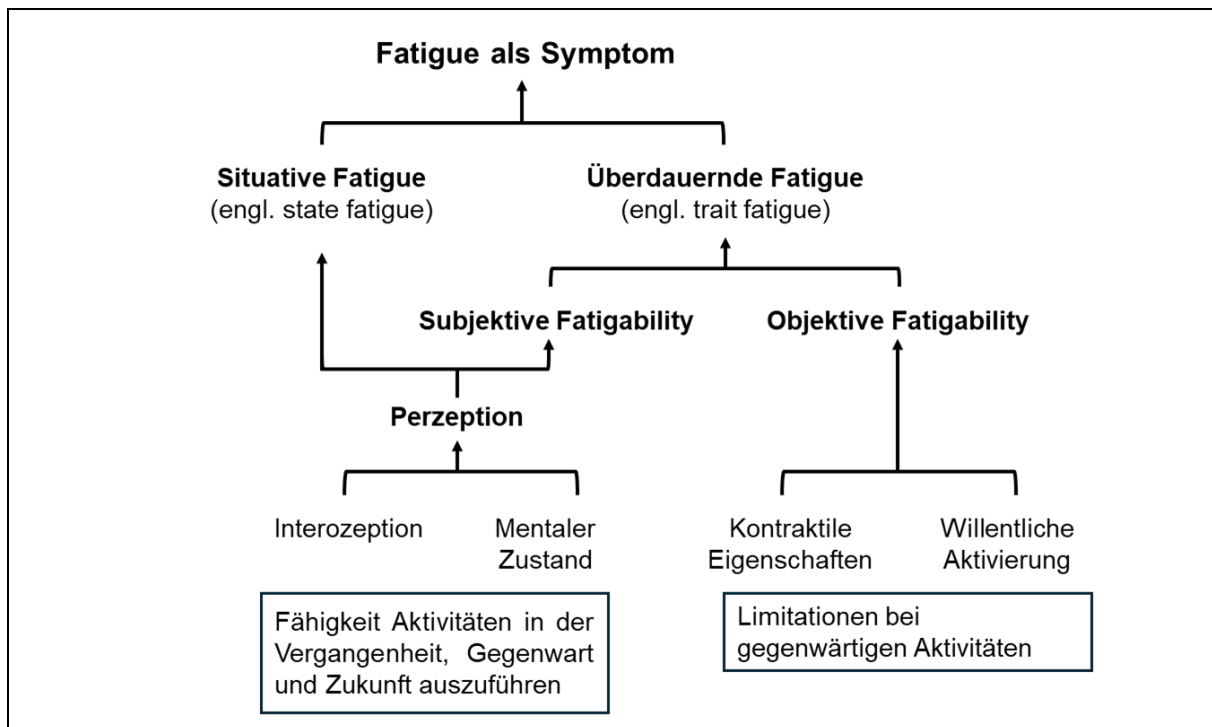


Abb. 4: Mehrdimensionalität von Fatigue als Symptom (modifiziert nach Enoka et al., 2021)

Zahlreiche Autoren weisen darauf hin, dass die Erforschung und Behandlung von Fatigue bei chronischen Erkrankungen eine differenzierte Erfassung von subjektiver Fatigue und objektiver Fatigability erfordert (Enoka et al., 2021; Finsterer & Mahjoub, 2014; Kluger et al., 2013; Thomas et al., 2024). Dies gilt insbesondere auch für die PCS-Forschung, da bisher wenig über die zugrunde liegenden Mechanismen der Fatigue bekannt ist (Rudroff, 2023). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen jedoch nur wenige Daten zur objektiven Fatigability bei PCS vor. In einem systematischen Review wurde festgestellt, dass in den analysierten Studien (n = 57) nur in fünf Studien die objektive Fatigability erhoben wurde (Thomas et al., 2024).

Multidimensionale Fatigue-Assessments können jedoch wertvolle Einblicke in die Symptomatologie der PCS-Fatigue liefern. So stellten Fietsam, Bryant und Rudroff (2023) fest, dass Personen mit PCS zwar höhere Fatigue und subjektive Fatigability als gesunde Personen aufweisen, es jedoch keine Unterschiede bei der objektiven Fatigability gibt. Demgegenüber stehen jedoch Ergebnisse einer Studie an Personen mit Myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue Syndrom (ME/CFS), bei der die objektive Fatigability mittels Handgriffkraftmessung untersucht wurde (Jäkel et al., 2021). In dieser Studie wurden höhere Werte bei den Betroffenen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Legler et al. (2023) untersuchten die zeitlichen Symptomverläufe der Fatigue und der objektiven Fatigability bei Personen

mit PCS und bei Personen mit PCS, die zusätzlich die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllten. Bei Studienbeginn wiesen die Probanden mit ME/CFS eine höhere Fatigability als Probanden ohne ME/CFS auf. Beide Gruppen zeigten Verbesserungen der Fatigability nach 17-20 Monaten. Die Fatigue nahm jedoch nur in der Gruppe der ausschließlich von PCS-Betroffenen ab. Ähnlich wie die Ergebnisse von Fietsam et al. (2023) weisen auch diese Daten auf zumindest in Teilen distinkte Pathomechanismen von Fatigue und Fatigability hin.

Darüber hinaus lässt sich durch die doppelte Handgriffkraftmessung auch die Erholungsfähigkeit als weitere Dimension der Fatigue zwischen zwei zeitlich versetzten Messreihen objektivieren. Dieser als Recovery Ratio bezeichneter Parameter steht im Zusammenhang mit chronischer Fatigue und ist bei Personen mit ME/CFS niedriger als bei Gesunden (Jäkel et al., 2021).

2.5.1.3 Neurobiologie der Fatigue

Hinsichtlich der physiologischen Ursachen von Fatigue war das vorherrschende Verständnis in der Wissenschaft lange Zeit von einer streng dichotomen Einteilung in „periphere Fatigue“ und „zentrale Fatigue“ geprägt. Die Ursachen von peripherer Fatigue lagen gemäß dieser Vorstellung in der Skelettmuskulatur und waren unabhängig von Fatiguemechanismen des ZNS. Im Gegensatz dazu wurden die Ursachen der zentralen Ermüdung als eigenständig und getrennt von den Vorgängen in der Körperperipherie betrachtet (Noakes, 2012). Während die Konzepte der zentralen Ermüdung (verminderter Antrieb des ZNS) und der peripheren Ermüdung (verminderte Muskelkontraktionsfähigkeit) weiterhin von Bedeutung sind, wird als physiologische Ursache des Symptoms Fatigue heute in den meisten Fällen eine Interaktion zentraler und peripherer Ermüdungsprozesse angenommen (Finsterer & Mahjoub, 2014; Taylor, Amann, Duchateau, Meeusen & Rice, 2016). An der Entstehung von Fatigue sind somit sowohl efferente als auch afferente Nervenbahnen beteiligt, die psychologische Prozesse und physiologische Mechanismen betreffen (Enoka & Duchateau, 2016; Hunter, 2018). Nach Greenhouse-Tucknott et al. (2022) stellen sowohl chronische als auch transiente Fatigue die Folge eines Ungleichgewichts von interozeptiver Prädiktion und tatsächlicher afferenter sensorischer Signalen dar. Das Phänomen chronischer Fatigue wird demnach auch durch kognitive Prozesse moduliert (Knoop, Prins, Moss-Morris & Bleijenbergh, 2010).

Die wissenschaftliche Literatur zu den Ursachen der Post-COVID-Fatigue spiegelt den Ansatz der zentralen und peripheren Mechanismen wider, da sowohl Befunde für neuronale als auch muskuläre Pathologien berichtet werden. Baker et al. (2023) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie bei Personen mit PCS sowohl Hinweise für myopathische Veränderungen der Skelettmuskulatur als auch Funktionsstörungen des ZNS, die als Ursache für Fatigue in Betracht kommen. Weitere Studien, die funktionelle und strukturelle Auffälligkeiten im ZNS bei Post-COVID-

Fatigue untersuchten, fanden Auffälligkeiten in der grauen Materie des Gehirns (Niu et al., 2025), reduzierte zentralnervöse Erregung (Martin et al., 2023) sowie eindeutige neuronale Korrelate der Fatigue (Diez-Cirarda et al., 2024).

Weitere Untersuchungen belegen pathologische Veränderungen auf Ebene der Skelettmuskulatur, die über verminderte Energiebereitstellung und Kontraktionsfähigkeit zu Fatigue und Fatigability beitragen (Agergaard et al., 2023; Hejbøl et al., 2022; Leitner et al., 2024). Coscia, Di Filippo, Gigliotti und Fano Illic (2023) führen an, dass die durch SARS-CoV-2-Infiltration verursachte Muskelatrophie möglicherweise ein entscheidender Mechanismus bei der Entstehung von Fatigability ist. Pathologische Veränderungen auf muskulärer Ebene werden in Kapitel 2.4.4 tiefergehend erörtert.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich die Notwendigkeit ableiten, Post-COVID-Fatigue ganzheitlich zu betrachten und Therapien zu entwickeln, die sowohl die zentralen als auch peripheren Ursachen der Fatigue adressieren. In diesem Zusammenhang erscheint körperliche Aktivierung aufgrund der multisystemischen Wirkweise als vielversprechende therapeutische Intervention.

2.5.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit werden in Studien zur Symptomatik des PCS häufig nicht als eigenes Symptom aufgeführt. Die aktuelle Evidenz weist jedoch darauf hin, dass die körperliche Leistungsfähigkeit einen wichtigen eigenständigen diagnostischen Parameter darstellt.

So zeigen zahlreiche Studien, dass Betroffene nach einer COVID-19-Erkrankung häufig eine reduzierte kardiorespiratorische Fitness aufweisen (Oliveira Almeida et al., 2023; Schwendinger, Knaier, Radtke & Schmidt-Trucksäss, 2023). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) von COVID-19-Patienten mit moderatem Krankheitsverlauf jeweils vor und nach der Erkrankung erhoben und mit einer Kontrollgruppe verglichen. In der Gruppe der COVID-19-Betroffenen konnte eine Reduktion der VO_{2max} von durchschnittlich 3,1 ml/min/kg beobachtet werden, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Reduktion von 0,6 ml/min/kg vorlag (Štěpánek et al., 2023). Singh et al. (2022) verglichen die VO_{2max} von Personen mit milder COVID-19 und ohne kardiopulmonale Erkrankungen ($n = 10$) mit einer gematchten Kontrollgruppe und stellten ebenfalls eine reduzierte VO_{2max} nach COVID-19 fest. Diese Daten verdeutlichen den Zusammenhang zwischen COVID-19 und reduzierter kardiorespiratorischer Fitness. Weitere Studien bestätigen, dass auch bei PCS-Patienten die VO_{2max} im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen reduziert ist (Appelman et al., 2024; Tryfonos et al., 2024a). Laut einer Metaanalyse von neun Studien lag der mittlere Unterschied der VO_{2max} zwischen PCS-Betroffenen und Kontrollprobanden bei 4,9 ml/min/kg (Durstenfeld et al., 2022).

Auch submaximale Tests der funktionellen Ausdauer (z. B. 6-Minuten-Gehtest, 6MWT) weisen auf eine niedrigere körperliche Leistungsfähigkeit hin (Beyer et al., 2023). Die bei PCS häufig beobachtete Reduktion der kardiorespiratorischen Fitness ist von hoher klinischer Relevanz, da die VO_{2max} einen bedeutsamen, unabhängigen Indikator für das allgemeine Mortalitätsrisiko darstellt (Kokkinos et al., 2022; Mandsager et al., 2018; Weeldreyer et al., 2024).

Neben den Auswirkungen auf die VO_{2max} liegt bei PCS auch häufig eine Reduktion der Muskelkraft vor. Peter et al. (2025) fanden bei PCS-Betroffenen ein Jahr nach der Akuterkrankung eine signifikant niedrigere Handgriffkraft als bei einer gesunden Kontrollgruppe (40,2 kg vs. 42,5 kg). Die Handgriffkraft wies in einer Studie mit PCS-Patienten 120 Tage nach Akutinfektion zudem einen Zusammenhang mit der funktionellen Ausdauerleistungsfähigkeit (6MWT) auf (do Amaral et al., 2024). In dieser Untersuchung lagen bei 22 % der 111 Probanden die Griffkraftwerte im Bereich der klinischen Dynapenie (Frauen < 20 kg, Männer < 30 kg). Ramírez-Vélez et al. (2023) stellten bei Personen mit PCS eine um im Mittel 5,9 kg niedrigere Handgriffkraft als bei Gesunden fest. Die Messung der Handgriffkraft ist auch bei ME/CFS ein wichtiges diagnostisches Instrument (Nacul, Mudie, Kingdon, Clark & Lacerda, 2018). Zudem ermöglicht die wiederholte Messung der Handgriffkraft die Objektivierung der muskulären Fatigability (vgl. Kapitel 2.5.1.2). Jäkel et al. (2021) stellten fest, dass Personen mit ME/CFS nicht nur niedrigere Absolutwerte der Griffkraft als gesunde Kontrollprobanden aufweisen, sondern auch der Abfall der Leistung bei wiederholten Messungen (Fatigability) erhöht ist. Diese Beobachtungen konnten auch in einer weiteren Untersuchung mit PCS-Patienten reproduziert werden (Paffrath et al., 2024). Laut dieser Studie weist die Handgriffkraft einen Zusammenhang mit dem Grad der Funktionseinschränkung sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PCS und ME/CFS auf. Die Handgriffkraft ist auch mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert und stellt daher – neben der VO_{2max} – einen weiteren wichtigen Marker zur Beurteilung des allgemeinen gesundheitlichen Risikos dar (Vaishya, Misra, Vaish, Ursino & D'Ambrosi, 2024). Eine Erklärung für die niedrigeren Handgriffkraftwerte bei PCS ist die Atrophie der Skelettmuskulatur im Zuge der Erkrankung (Martone et al., 2022; Ramírez-Vélez et al., 2023). Gil et al. (2023) untersuchten das Ausmaß an Muskelmasseverlust im Rahmen der Akuterkrankung bei hospitalisierten COVID-19-Patienten. Sie stellten fest, dass das Risiko postakuter Symptome (Fatigue und Myalgien) mit dem Grad des akuten Muskelmasseverlusts assoziiert ist. Charlton et al. (2024) berichten, dass bei PCS-Betroffenen folgende Pathologien auf Ebene der Skelettmuskulatur vorliegen:

- Reduzierte aerobe Kapazität der Skelettmuskulatur
- Gestörte mitochondriale Funktion
- Reduzierte Kapillarisation und gestörte endotheliale Funktion
- Dominanz glykolytischer Muskelfasern

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass Fatigue und reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit möglicherweise die Folge einer Dekonditionierung durch eine schwere Akuterkrankung und der damit verbundenen körperlichen Inaktivität sind (Edward et al., 2023; Rinaldo et al., 2021). Gegen diese Annahme sprechen jedoch Befunde an COVID-19-Patienten, die Myopathien und mitochondriale Schäden zeigen, die vermutlich die direkte Folge viraler Infiltration darstellen (Faghy et al., 2024; Hejbøl et al., 2022). Die pathologischen Befunde bei PCS-Patienten entsprechen zudem nicht den typischen Beobachtungen aus experimenteller Dekonditionierung (Charlton et al., 2024). Ein potenzieller Mechanismus für den Verlust an Muskelmasse und die damit verbundene reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit bei PCS, ist anhaltende Entzündungsprozesse (Montes-Ibarra et al., 2022). Elektromyographien und histologische Untersuchungen an PCS-Betroffenen zeigen zudem Schäden im Bereich der motorischen Endplatte, die zu Störungen bei der neuromuskulären Reizübertragung führen (Agergaard et al., 2023). Eine symptombedingte Einschränkung der Funktionsfähigkeit kann jedoch zusätzliche Atrophien durch die damit verbundene sekundäre Dekonditionierung bewirken (Hart, 2021). Lippi, Mattiuzzi und Sanchis-Gomar (2024) weisen in diesem Zusammenhang auf eine Spirale aus symptombedingter körperlicher Inaktivität und weiterer Dekonditionierungsfolgen bei PCS hin. Studien mit Personen mit PCS und ME/CFS zeigen, dass es im Verlauf der Erkrankung bei den meisten Patienten zu einer Reduktion der körperlichen Aktivität kommt (Mansoubi et al., 2025; Opielinski et al., 2025). Östlind et al. (2025) fanden zudem einen negativen Zusammenhang zwischen Fatigueschwere und körperlicher Aktivität. Diese Daten deuten darauf hin, dass Personen mit Fatigue ein höheres Risiko für sekundäre Dekonditionierungsfolgen haben. Aktivitätsdaten von Patienten mit PCS-Fatigue zeigen jedoch, dass diese Personen bereits vor der Infektion ein geringeres Maß an körperlicher Aktivität als Personen ohne postakute Symptome aufwiesen (Ledebur et al., 2025).

Die beschriebenen pathologischen Veränderungen auf peripherer Ebene bedingen nicht nur eine Reduktion der Kraftleistung, sondern bewirken auch eine Abnahme der VO_{2max} (Schwendinger, Knaier, Radtke & Schmidt-Trucksäss, 2023). Einschränkungen in der kardiorespiratorischen Fitness können auch die Folge von Lungenschäden sein, die beispielsweise zu respiratorischer Ineffizienz führen (Dorelli et al., 2024). Darüber hinaus existieren auch zentrale Mechanismen, die zu einer Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Belastungstests an PCS-Patienten weisen beispielsweise auf chronotrope Inkompetenz als möglichen limitierenden Faktor während körperlicher Belastung hin (Durstenfeld et al., 2022; Mustonen et al., 2024). Störungen der autonomen Steuerung des Herzkreislaufsystems können auch zu peripheren Beeinträchtigungen (z. B. Durchblutungsstörungen) führen (Fedorowski et al., 2024). Chronotrope Inkompetenz, Fatigue und eingeschränkte Belastbarkeit stehen zudem im Zusammenhang mit dem posturalen Tachykardiesyndrom (POTS), welches häufig bei PCS und ME/CFS zu beobachten ist (Cantrell et al., 2024).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit eine häufige Begleiterscheinung bei PCS darstellt. Ihr Ausmaß ist dabei mit dem Grad der Funktionseinschränkungen assoziiert. Marker der körperlichen Leistungsfähigkeit stehen darüber hinaus auch im Zusammenhang mit dem allgemeinen gesundheitlichen Risiko. Sie sind daher wichtige diagnostische Parameter und bedeutende Endpunkte klinischer Interventionen. Die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit stellt nach aktuellem Kenntnisstand eine Folge aus Schädigungen und Störungen auf peripherer und zentraler Organebene sowie sekundärer Dekonditionierungsfolgen dar.

2.5.3 Post-exertionelle Malaise

Ein prävalentes PCS-Symptom, das besonders im Symptomkreis der chronischen Fatigue auftritt, ist die Post-exertionelle Malaise (PEM). Hierunter wird eine Form der Belastungsintoleranz verstanden, die nach einer körperlichen, kognitiven oder emotionalen Belastungen in Form einer zeitversetzten und über längere Zeiträume bestehenden Zustandsverschlechterung auftritt (Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022). In der Literatur werden PEM und Belastungsintoleranz häufig synonym verwendet (z. B. DGP, 2024; Leitner et al., 2024). Allerdings handelt es sich bei PEM um eine Form der Belastungsintoleranz, die nicht gleichzusetzen ist mit einer Belastungsintoleranz aufgrund geringer körperlicher Leistungsfähigkeit (Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022). PEM gehört auch zu den Kardinalsymptomen von ME/CFS und ein erheblicher Teil der PCS-Betroffenen erfüllt auch die Diagnosekriterien für ME/CFS. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei etwa der Hälfte aller PCS-Betroffenen ME/CFS diagnostizierbar ist (An et al., 2024; Cornelissen et al., 2024; Jamal et al., 2024). ME/CFS stellt daher eine häufige Folgeerscheinung des PCS dar (Buntić, Jason, Schneider, Schlessner & Schulz, 2024; Vernon et al., 2025). Neben PEM gehören auch Fatigue (> 6 Monate), nicht-erholsamer Schlaf und kognitive Beeinträchtigung oder orthostatische Intoleranz zu den Diagnosekriterien des ME/CFS (Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, 2015).

Betroffene beschreiben PEM als eine starke Erschöpfungszunahme, kognitive Einschränkungen, orthostatische Beschwerden und Muskelschmerzen. Die Beschwerden treten in der Regel 14-24 Stunden nach dem auslösenden Ereignis auf, bestehen für mehrere Tage und führen zu erheblichen Funktionseinschränkungen (Vøllestad & Mengshoel, 2023). Studien zeigen, dass Auslöser und individuelles Erleben der PEM einer starken interindividuellen Variabilität unterliegen (Jason, Evans, So, Scott & Brown, 2015; Stussman et al., 2024). Das Screening auf PEM erfolgt in der Regel, durch retrospektive Abfrage von Ereignissen, die dem Muster einer PEM entsprechen. An et al. (2024) stellten in einer Literaturübersicht fest, dass in den

meisten Studien der DePaul Symptom Questionnaire-Post Exertional Malaise (DSQ-PEM) eingesetzt wird. PEM kann zudem durch die zweifache Durchführung einer kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (engl. *cardiopulmonary exercise test*, CPET) im Abstand von 24 Stunden und dem Vergleich der Testparameter (z. B. Maximalleistung, VO_{2max} , Laktatleistungskurve) zwischen beiden Tests objektiviert werden (Franklin & Graham, 2022; Stevens, Snell, Stevens, Keller & VanNess, 2018). In der klinischen Praxis muss die Durchführung eines derartigen Provokationstests jedoch unter ethischen Gesichtspunkten kritisch gesehen werden, da eine maximale Ausbelastung bei Patienten mit PEM eine längerfristige Zustandsverschlechterung auslösen kann. Franklin und Graham (2022) stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass ME/CFS-Betroffene in mehreren Studien beim zweiten Test niedrigere Leistungswerte erzielten als beim ersten Test. Allerdings wiesen ihre Daten auch auf methodische Unterschiede (z. B. bei den Testprotokollen) in einzelnen Studien hin, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Gattoni et al. (2024) führten bei einer Stichprobe von PCS-Patienten ($n = 15$), von denen 80 % Anzeichen von PEM gemäß DSQ-PEM aufwiesen, einen wiederholten Belastungstest (CPET) auf dem Fahrradergometer mit einem rampenförmigen Belastungsprotokoll durch. Sie fanden keine Unterschiede der Leistungsfähigkeit (z. B. VO_{2max}) oder des Anstrengungsempfindens zwischen beiden Messzeitpunkten und schließen aus ihren Daten, dass die doppelte CPET kein geeignetes Verfahren zur Validierung von PEM ist. In weiteren Studien konnte festgestellt werden, dass sich eine Zustandsverschlechterung im Sinne einer PEM nur bei einem geringen Teil der Betroffenen, die berichteten unter PEM zu leiden, nach körperlicher Ausbelastung objektivieren ließ (Stussman et al., 2025; Tryfonos et al., 2024b). Darüber hinaus zeigt sich in der gegenwärtigen Literatur ein Mangel an Studien, die den Zusammenhang zwischen DSQ-PEM und manifester Zustandsverschlechterung nach experimenteller körperlicher Belastung belegen. Paffrath et al. (2024) stellten bei PCS-Betroffenen, die die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllten, einen Zusammenhang zwischen Handgriffkraft und DSQ-PEM fest. Bei PCS-Betroffenen, die die Diagnosekriterien für ME/CFS nicht erfüllten, wurde dieser Zusammenhang nicht gefunden. In einer weiteren Untersuchung fanden Jäkel et al. (2021) einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Kraftleistung bei wiederholter Handgriffkraftmessung (Recovery Ratio) und PEM bei ME/CFS-Patienten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich PEM möglicherweise mittels Handgriffkraftmessung objektivieren lässt. Hierzu bedarf es jedoch noch weiterer kontrollierter Studien.

Die Pathophysiologie der durch körperliche Aktivität induzierten PEM, konnte noch nicht entschlüsselt werden. Nach Charlton et al. (2024) gelten die folgenden Hypothesen als plausibel (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Hypothesen zu den Ursachen der PEM auf muskulärer Ebene (Charlton et al., 2024)

Mechanismus	Beschreibung
Dekonditionierung	Ist vermutlich nicht der zentrale Pathomechanismus, trägt jedoch zur Zustandsverschlechterung bei.
Lokale Gewebeischämien	Gestörte Sauerstoffversorgung des Muskelgewebes wurde bei PCS bereits nachgewiesen und führt durch den erhöhten Sauerstoffbedarf während körperlicher Belastung zu lokalen Ischämien.
Autoimmunität	Körperliche Aktivität löst möglicherweise eine akute Autoimmunreaktion aus, die Einfluss auf den Energiestoffwechsel und die Durchblutung nehmen.
Neuronale Reizweiterleitung	Erhöhte Natriumkonzentrationen im Muskelgewebe von PCS-Patienten hat Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt und die elektrische Reizweiterleitung.
Zentrale Fatigue	Akute Neuroinflammation in Folge körperlicher Belastung beeinflusst regulatorische Prozesse des ZNS

Appelman et al. (2024) führten in einer kontrollierten Studie umfangreiche histologische Untersuchungen an PCS-Betroffenen mit PEM durch und erfassten auch die durch körperliche Ausbelastung hervorgerufenen akuten Veränderungen auf muskulärer Ebene. Dabei stellten sie eine belastungsinduzierte Reduktion der mitochondrialen Enzymaktivität sowie erhöhte Amyloid-Ablagerungen, Muskelschäden und reduzierte T-Zellen-Aktivität in der Skelettmuskulatur fest. Nach Scheibenbogen und Wirth (2025) liegt bei PCS und ME/CFS eine gestörte Energiebereitstellung der Skelettmuskulatur vor, die zu reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit und Fatigue führt. Sie kommen zu dem Schluss, dass dies auf mitochondriale Störungen zurückzuführen ist, die wiederum mit den in Kapitel 2.4.4 vorgestellten Pathomechanismen in Zusammenhang stehen. Möglicherweise ist der fortschreitende Untergang von Mitochondrien auch ein entscheidender Chronifizierungsmechanismus. Obwohl es Evidenz für eine kausale Funktion mitochondrialer Dysfunktion bei PEM gibt, muss betont werden, dass die von Scheibenbogen und Wirth vorgestellte Hypothese auf ersten, ausgewählten Forschungsergebnissen mit unterschiedlichen Messmethoden und Probandengruppen sowie generell kleinen Stichprobengrößen basiert. Auch Haunhorst et al. (2024) gehen von einer zentralen Rolle mitochondrialer Beeinträchtigungen bei PEM aus, die während körperlicher Aktivität zu einer lokalen Hypoxie und der daraus resultierenden Schädigung des Muskelgewebes führt. Andere Autoren schließen jedoch nicht aus, dass die beobachteten mitochondrialen Schäden primär eine Folge körperlicher Dekonditionierung sind (Saris et al., 2025). PEM führt besonders bei Frauen zu einer starken Reduktion der körperlichen Aktivität (Elkebir et al., 2025). Dies begünstigt das Auftreten sekundärer Dekonditionierung.

Bisher liegen keine kausalen Therapien zur Behandlung von PEM vor und Betroffenen wird empfohlen mittels Pacing das Auftreten von Zustandsverschlechterungen zu vermeiden (DGP, 2024). Hierbei handelt es sich um eine Form des Energiemanagements, die Betroffenen helfen soll, die individuellen Belastungsgrenzen zu erkennen (Ghali et al., 2023; Sanal-Hayes et al., 2023).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein hoher Anteil der PCS-Betroffenen Anzeichen einer PEM aufweist. Das individuelle Erleben sowie die Auslöser der Zustandsverschlechterung weisen eine hohe interindividuelle Streuung auf. Bisher liegen nur wenige eindeutige Erkenntnisse zur Pathophysiologie der PEM vor. Die Erfassung erfolgt in der Regel mittels Selbsteinschätzung. Die Berichte von PEM können im Rahmen von Provokationstests häufig nicht objektiviert werden.

2.5.4 Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. *health-related quality of life*, HRQoL) ist ein multidimensionales Konzept, welches den Einfluss von Erkrankungen und ihren Begleitumständen auf das Wohlbefinden und die Funktionalität der Betroffenen umfasst (Sitlinger & Zafar, 2018). Die HRQoL stellt einen subjektiven Parameter dar und bildet die funktionellen und strukturellen Auswirkungen des Gesundheitszustandes in umfassender Form ab (Radoschewski, 2000, S. 186). Gerade bei einer Krankheit mit einem sehr breiten Symptomspektrum, wie dem PCS, stellt die HRQoL daher einen geeigneten Parameter dar, um die Auswirkungen der Erkrankung zu erfassen. Übersichtsarbeiten zeigen, dass postakute COVID-19-Symptome häufig zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen (Malik et al., 2022; Oliveira Almeida et al., 2023; Weigel, Inderyas, Eaton-Fitch, Thapaliya & Marshall-Gradisnik, 2025). Die Einschränkungen der Lebensqualität sind vergleichbar mit denen anderer chronischer Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Herzinsuffizienz und Nierenerkrankungen (Carlile et al., 2024).

Smith et al. (2023) stellten fest, dass es während der Akuterkrankung zu einer Reduktion der HRQoL kommt, die bei Personen ohne postakute Symptome jedoch nach drei Monaten nicht mehr vorliegt. Personen mit PCS weisen hingegen nach drei Monaten noch eine signifikante Reduktion der HRQoL auf. Die Autoren stellten zudem fest, dass Betroffene häufig aufgrund von Schmerzen und Unwohlsein unter Einschränkungen der Lebensqualität leiden. Beyer et al. (2023) fanden einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue und Einschränkungen der HRQoL bei PCS-Betroffenen. Eine weitere Untersuchung fand zudem einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an körperlicher Aktivität und der HRQoL (Chao et al., 2024). Diese Korrelationen wurden in einer weiteren Studie bestätigt (Vélez-Santamaría

et al., 2023). Zudem fanden die Autoren einen starken Zusammenhang zwischen funktionellem Status und HRQoL. Hernández-Hernández et al. (2025) stellten fest, dass Personen mit PCS, die höhere Anstrengung bei der Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens angaben, auch eine geringere Lebensqualität aufwiesen. Die subjektive Lebensqualität hängt auch mit der Anzahl der Symptome sowie der Fähigkeit der beruflichen Tätigkeit nachzugehen zusammen (Lemhöfer et al., 2023). Weitere Faktoren, die zu einer niedrigeren HRQoL führen, sind hohes Alter, weibliches Geschlecht, soziale Isolation und Arbeitslosigkeit (Pham, Smith, Card, Byers & Khor, 2024). Weigel, Eaton-Fitch, Thapaliya und Marshall-Gradisnik (2024) fanden niedrige HRQoL bei PCS und ME/CFS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Nach überstandener PCS kommt es auch zu einer Normalisierung der HRQoL (Naik et al., 2024).

Die Evidenz zu den Auswirkungen des PCS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt eindeutig die hohe Krankheitslast, unter der die Betroffenen leiden. In Anbetracht der fehlenden klinischen Marker des PCS sowie des breiten Symptomspektrums stellt die HRQoL daher einen wichtigen Endpunkt therapeutischer Interventionen dar.

2.6 Training zur Krankheitsbewältigung und Therapie

Im Bereich der öffentlichen Gesundheit erfüllt gezielte körperliche Aktivität in Form von Training eine wichtige Funktion bei der Bekämpfung der durch Bewegungsmangel bedingten negativen gesundheitlichen Auswirkungen (Thompson et al., 2020). Darüber hinaus wird körperliches Training bei vielen chronischen Erkrankungen als therapeutische Maßnahme angewandt (Dibben et al., 2024; Pedersen & Saltin, 2015). So führt Training beispielsweise zu einer Reduktion der Fatigue bei Multipler Sklerose (Langeskov-Christensen, Bisson, Finlayson & Dalgas, 2017). Die therapeutische Wirksamkeit von Training entfaltet sich sowohl durch akute Effekte während bzw. unmittelbar nach einer Belastung als auch durch chronische Anpassungen infolge regelmäßigen Trainings. In Abhängigkeit der Trainingsgestaltung und -modalität können Effekte und Anpassungen alle Organsysteme betreffen. Training stellt daher eine therapeutische Intervention mit breitem Wirkspektrum und generell günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis dar (Furrer, Hawley & Handschin, 2023; Vina, Sanchis-Gomar, Martinez-Bello & Gomez-Cabrera, 2012). Zu den trainingsinduzierten Anpassungen mit möglichem Einfluss auf die PCS-Pathologie gehören positive Auswirkungen auf das Immunsystem (Nieman & Wentz, 2019), anti-entzündliche Effekte (Luo et al., 2024) und eine verbesserte aerobe Stoffwechselkapazität der Skelettmuskulatur (San-Millán, 2023).

Thompson et al. (2020) weisen darauf hin, dass sich mit der zunehmenden Verbreitung und Akzeptanz von therapeutisch-orientiertem Training die Rolle von kommerziellen Fitnessseinrichtungen von Freizeiteinrichtungen zu Gesundheitsdienstleistern wandeln wird. In Deutschland existieren über 9.000 Fitnessanlagen, die überwiegend Fitnesstraining in Form von Kraft- und Ausdauertraining anbieten (DSSV Arbeitgeberverband Deutscher Fitness- und Gesundheitsanlagen [DSSV], 2024). Dieses Netzwerk an Einrichtungen bietet daher einem großen Teil der Bevölkerung die Möglichkeit, unter qualifizierter Anleitung und in unmittelbarer Nähe zum Wohnort gesundheitsorientierte Trainingsprogramme zu absolvieren.

Die S1-Leitlinie Long/Post-COVID der DGP betont für das PCS die Bedeutung körperlichen Trainings als Form der Krankheitsbewältigung. Es wird eine Kombination aus Ausdauer-, Kraft- und Atemtraining empfohlen. Weiterhin wird auf die Bedeutung individuell dosierter und symptomorientierter Belastungsgestaltung unter Anleitung ausgebildeter Fachkräfte hingewiesen. Gemäß der Leitlinie soll die Trainingsbelastung an die individuelle Symptomentwicklung angepasst werden (DGP, 2024, S. 69).

2.6.1 Trainingsstudien

Mehrere Metaanalysen und Übersichtsarbeiten belegen positive Effekte verschiedener bewegungsbezogener Therapieformen auf Fatigue und körperliche Leistungsfähigkeit bei Menschen mit PCS (Cheng, Cao, Yeung & Cheung, 2024; Oliveira, Hoffman, Jones, Holland & Borghi-Silva, 2024; Yang et al., 2023; Zheng et al., 2024). In der Literatur findet sich eine Vielzahl verschiedener Trainingsformen, die im Hinblick auf ihre Effektivität untersucht wurden. Neben Kraft- und Ausdauertraining zeigt beispielsweise auch Training der Atemmuskulatur positive Effekte auf die Symptome Fatigue und Dyspnoe (Sánchez-García et al., 2023). Krüger, Haiduk und Grau (2024) stellten in einer Übersichtsarbeit von Trainingsstudien (n = 39) fest, dass nur in drei Studien Kraft- und/oder Ausdauertraining als Stand-alone-Intervention untersucht wurden. Der Großteil der Studien untersuchte multimodale Therapieformen, die neben Kraft- und Ausdauertraining weitere Behandlungsformen (z. B. psychologische Betreuung) umfassen. Positive Effekte auf Fatigue wurden bei körperlichem Training, Atemtraining und Telerehabilitation gefunden. Ein Übersichtsarbeit über die Ergebnisse von sieben Trainingsstudien stellte positive Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit, Fatigue und allgemeine PCS-Symptomatik nach Trainingsinterventionen bei nicht-hospitalisierten Patienten mit PCS fest (Sick & König, 2023). In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit zu sieben Trainingsstudien wurden ebenfalls positive Effekte auf typische PCS-Symptome (Fatigue, HRQoL, Körperliche Leistungsfähigkeit, etc.) nach Trainingsinterventionen und ein geringes Risiko für trainingsinduzierte Zustandsverschlechterungen festgestellt (McDowell et al., 2025).

Die Autoren fanden jedoch methodische Mängel, welche die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz limitieren. So werden die Probandenkollektive häufig im Hinblick auf die dominierende Symptomatik nur unzulänglich beschrieben. Zudem wurde in keiner Studie der Umgang mit PEM berichtet. Auch Kieffer, Krüger, Haiduk und Grau (2024) führten eine einarmige Interventionsstudie mit PCS-Betroffenen durch ohne zuvor ein Screening auf PEM vorzunehmen. Die Autoren schlossen jedoch Personen mit einem PCFS von 4 aus. Sie stellten nach 12 Wochen individualisierten Trainings eine Verbesserung der Fatigue und der körperlichen Leistungsfähigkeit fest.

Jimeno-Almazán, Franco-López et al. (2022) untersuchten die Wirksamkeit eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings bei PCS-Betroffenen (Symptome > 12 Wochen) mit mildem bis moderatem Akutverlauf im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie. Die Teilnehmer führten zweimal pro Woche ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining (Concurrent Training) sowie ein zusätzliches Ausdauertraining mit moderater Belastungsintensität durch. Nach acht Wochen verbesserte die Interventionsgruppe ihre VO_{2max} im Mittel um 5,7 %. Zudem verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12, körperliche Dimension) sowie die Fatigue um im Mittel 31,2 % auf der FSS.

In einer weiteren achtwöchigen randomisierten Studie wurden Effekte bei nicht-hospitalisierten PCS-Betroffenen nach acht Wochen Concurrent Training (CT), Training der Atemmuskulatur sowie einer Kombination aus beidem mit einer Kontrollgruppe verglichen (Jimeno-Almazán et al., 2023). CT allein und in Kombination mit Training der Atemmuskulatur wies dabei signifikante Effekte auf den Grad der Funktionseinschränkung auf. Durch CT reduzierte sich zudem der Anteil der Personen mit klinisch relevanter Fatigue (FSS > 4) von 85 % auf 35 % (Kontrollgruppe: 80 % bzw. 75 %).

Sick et al. (2024) verglichen die Effektivität eines zwölfwöchigen CT mit Ausdauertraining und einer Kontrollgruppe. Eingeschlossen wurden Probanden mit PCS-Symptomen, die während der Akutphase nicht hospitalisiert wurden, eine mittlere funktionelle Einschränkung aufwiesen (PCFS < 3) und keine Anzeichen einer PEM zeigten. Die Autoren gaben nicht an, wie die PEM objektiviert wurde. Sowohl das Ausdauertraining (+ 3,9 ml/min/kg) als auch das CT (+ 3,3 ml/min/kg) führten zu signifikanten Steigerungen der VO_{2max} . Effekte auf die Fatigue wurden in der Ausdauergruppe (FSS, Pre: 4,7; Post: 3,8) und der CT-Gruppe (Pre: 4,5; Post: 3,7) festgestellt. Die Kontrollgruppe zeigte keine Änderungen der beiden Parameter. Die Handgriffkraft blieb in allen Gruppen unverändert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich in allen drei Gruppen. Colas et al. (2023) führten ein vierwöchiges multimodales Therapieprogramm (CT und Psychoedukation) in drei unterschiedlichen Patientengruppen (PCS, Fibromyalgie und koronare Herzkrankheit) durch und fanden in allen drei Gruppen vergleichbare Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Weitere kontrollierte Trainingsstudien fanden ebenfalls positive Effekte auf die VO_{2max} und die HRQoL durch Ausdauer- bzw. Krafttraining bei PCS (Besnier et al., 2025; Ibrahim et al., 2023). Allerdings lag bei einem Teil der eingeschlossenen Probanden keine Fatigue vor. Dies limitiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Patientengruppe. Chowdhury et al. (2024) teilten in einer randomisiert kontrollierten Studie Personen mit PCS in eine Interventionsgruppe ($n = 15$) und eine Kontrollgruppe ($n = 10$) auf und ließen die Probanden der Interventionsgruppe über acht Wochen hinweg dreimal pro Woche in Form eines supervidierten CT trainieren. In dieser Studie wurde die tägliche Fatigue erfragt und die Trainingsbelastung durch die Trainerinnen und Trainer individuell angepasst. Die Autoren stellten keine Verschlechterung der Fatigue im Sinne einer PEM nach den Trainingseinheiten fest. Zudem führte das Training zu einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Ausprägung der Fatigue und PEM vor der Intervention und der Einfluss des Training auf diese Parameter, wurden nicht berichtet.

Die aktuelle Literatur lässt aufgrund der geringen Anzahl entsprechender Studien keine Rückschlüsse darüber zu, wie die in der S1-Leitlinie Long/Post-COVID geforderte individualisierte und symptomorientierte Trainingssteuerung sicher und effektiv durchgeführt werden kann, da Individualisierungsansätze entweder unzureichend oder überhaupt nicht beschrieben werden und zudem nur wenig Evidenz aus kontrollierten Studien vorliegt (Jia & Su, 2024). Sick und König (2023) stellen in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass in den analysierten Studien die Symptomentwicklung während der Intervention in der Regel nicht berücksichtigt wird. Jimeno-Almazán et al. (2023) und Jimeno-Almazán und Franco-López et al. (2022) machen keine Angaben, wie das Training im Falle einer Symptomverschlechterung angepasst wurde. Sick et al. (2024) geben zwar an, dass vor jeder Trainingseinheit eine Symptomverschlechterung erfragt wurde, beschreiben jedoch ebenfalls nicht, wie das Training in Abhängigkeit der Symptome individualisiert wurde. Chowdhury et al. (2024) berichten zwar, dass sich durch die tagesaktuelle Anpassung an die Symptomausprägung eine Verschlechterung der Symptome vermeiden lässt, geben den Grad der Fatigue und PEM in ihrer Stichprobe jedoch nicht an. Zudem basierte der Individualisierungsansatz auf der Experteneinschätzung durch das betreuende Personal. Auch Krüger et al. (2024) stellen fest, dass die Individualisierung der Trainingsvorgaben in vielen Trainingsstudien nach Einschätzung der behandelnden Sport- und Bewegungstherapeuten vorgenommen wird. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse ist daher stark limitiert. Obwohl die aktuelle Evidenz grundsätzlich die Effektivität von Kraft- und Ausdauertraining zur Symptomlinderung bei PCS zeigt, fehlen aussagekräftige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Durchführbarkeit individualisierter und symptomorientierter Trainingsinterventionen.

2.6.2 Training und Post-exertionelle Malaise

Das Vorliegen von Post-exertioneller Malaise (PEM) stellt eine der wesentlichsten Herausforderungen in der Trainingsdurchführung bei PCS dar, da es beim Überschreiten der individuellen Belastungsgrenze zu einer Verschlechterung der Symptome kommen kann (Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022). Dies führt bei PCS und ME/CFS häufig dazu, dass Betroffene ihr Maß an körperlicher Aktivität deutlich reduzieren (Elkebir et al., 2025; Mansoubi et al., 2025). PEM ist eines der Kardinalsymptome des ME/CFS und der Einsatz von Training zur Krankheitsbewältigung ist bei dieser Erkrankung umstritten. Dies gilt insbesondere für die Anwendung von Graded Exercise Therapy (GET) (van Rhijn-Brouwer et al., 2024). Das ursprüngliche Konzept der GET basiert auf der Annahme, dass ME/CFS eine Folge vermeidenden Verhaltens und Dekonditionierung ist, die durch die stufenweise Aktivierung in festen Inkrementen in Form von GET behandelt werden kann (Fulcher & White, 1997). Insbesondere Patientenvertreter kritisieren dieses Vorgehen und berufen sich dabei auf die Erfahrung von Betroffenen, die von starken Zustandsverschlechterungen nach aktivierenden Therapien berichten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], 2023, S. 176; Wright, Astill & Sivan, 2022). Diese Kritik hatte zur Konsequenz, dass das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien in seinen aktualisierten Leitlinien GET bei ME/CFS nicht mehr empfiehlt (Torjesen, 2020). Andere Institutionen wie das IQWiG oder die Cochrane Library schließen auf Basis der vorliegenden Evidenz jedoch die Wirksamkeit von GET bei ME/CFS nicht endgültig aus (IQWiG, 2023; Larun, Brurberg, Odgaard-Jensen & Price, 2019). Das IQWiG erkennt die Berichte von Zustandsverschlechterungen zwar an, schließt jedoch nicht aus, dass diese auf eine unsachgemäße Anwendung von GET zurückzuführen sind (IQWiG, 2023, S. 5). In aktuelleren Publikationen weisen Autoren, die sich für den Einsatz von GET bei ME/CFS aussprechen, darauf hin, dass die Belastungssteigerung bei GET stets in Abstimmung zwischen Patienten und Behandler erfolgen soll und nicht etwa in fest vorgegebenen Inkrementen stattfinden muss (White, Sharpe & Chalder, 2022). Obwohl häufig auf das Risiko von Zustandsverschlechterungen nach einer Rehabilitation hingewiesen wird (Hammer et al., 2024), konnten in einer Metaanalyse von Interventionsstudien keine negativen Effekte auf die PEM durch individualisierte Rehabilitationsprogramme bei Personen mit PCS und PEM festgestellt werden (Pouliopoulou et al., 2025). Die Autoren weisen jedoch daraufhin, dass die Aussagekraft dieser Ergebnisse durch die generell niedrige Qualität der eingeschlossenen Studien und die starke Heterogenität bei der Objektivierung von PEM limitiert ist.

Der Dissens innerhalb der wissenschaftlichen Literatur zu Wirksamkeit und Sicherheit von GET bei ME/CFS unterstreicht die Bedeutung individualisierter Aktivierungspläne, um das Risiko einer durch PEM hervorgerufenen Zustandsverschlechterung zu vermeiden. Dies gilt aufgrund der hohen Prävalenz chronischer Fatigue und PEM auch für das PCS (DGP, 2024,

S. 69). S. J. Singh et al. (2023) schließen die Effektivität von GET bei PCS nicht aus, betonen jedoch in Anbetracht einer möglichen Zustandsverschlechterung, die Bedeutung individualisierten und symptomorientierten Vorgehens bei PCS. Dies muss auch im Zusammenhang mit der generell heterogenen klinischen Präsentation und den häufig fluktuierendem Symptombelauf bei PCS gesehen werden.

Gloeckl et al. (2024) analysierten Trainingsstudien ($n = 46$) mit PCS-Betroffenen und stellten fest, dass in keiner Untersuchung berichtet wird, wie das Trainingsprotokoll beim Vorliegen von PEM angepasst wurde. Auf Basis von Expertenmeinungen kommen die Autoren daher zu dem Schluss, dass aufgrund der fehlenden Evidenz nur bei milder bis moderater PEM ($\text{DSQ-PEM} < 3$) individualisierte Trainingsinterventionen durchgeführt werden sollen und raten bei stärker ausgeprägter PEM von körperlicher Aktivierung ab. In einer Studie von Tryfonos et al. (2024b) wurde jedoch festgestellt, dass Probanden mit PCS und PEM im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden keine Symptomverschlechterung (z. B. Anstieg der Fatigue) 48 Stunden nach verschiedenen Trainingsformen (hochintensives Intervalltraining, moderates Ausdauertraining, Krafttraining) aufweisen. Das Vorliegen von PEM wurde in dieser Studie anhand des DSQ-PEM überprüft. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorliegen von PEM möglicherweise keine absolute Kontraindikation für körperliches Training darstellt. Weiterhin werfen sie die Frage auf, ob der DSQ-PEM tatsächlich als Screeningfragebogen vor einer Trainingsintervention geeignet ist. Zudem haben Tryfonos et al. nur die akuten Effekte nach einzelnen Trainingseinheiten untersucht. Ihr Daten lassen keine Rückschlüsse darauf zu, ob auch mehrwöchige Trainingsinterventionen ohne Risiko einer Symptomverschlechterung bei Personen mit Post-COVID-Fatigue und PEM absolviert werden können.

2.7 Zusammenfassende Bewertung des Forschungsstandes

Das Post-COVID-Syndrom stellt eine neuartige Erkrankung dar, die erstmals im Zuge der Corona-Pandemie beschrieben wurde und sich als multisystemische Erkrankung mit breitem Symptomspektrum präsentiert. Die wissenschaftliche Literatur weist eine in weiten Teilen heterogene Datenlage auf, die die Konsensbildung zu Diagnosekriterien, Prävalenz und Pathogenese erschwert. Dies ist auch auf divergierende Definitionen und Forschungsmethoden einzelner Untersuchungen zurückzuführen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Fatigue, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit und PEM. Neben der Erhebung subjektiver Symptome mittels Fragebögen, wird in der wissenschaftlichen Literatur eine multidimensionale Diagnostik der Fatigue mittels wiederholter Handgriffkraftmessung empfohlen. Die Erkrankung geht in vielen Fällen mit erheblichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und zeichnet sich durch chronische Symptombelaufe aus. Kausaltherapien liegen bislang

nicht vor. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit multimodaler Rehabilitationsansätze, die neben Sport- und Bewegungstherapie durch weitere Therapieverfahren (z. B. Psychotherapie, Atemtraining) ergänzt werden.

Obwohl erste randomisierte kontrollierte Studien die Wirksamkeit eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings als Stand-alone-Intervention bei PCS belegen, sind weitere Studien notwendig, um insbesondere die Effektivität bei Menschen mit PCS und chronischer Fatigue zu untersuchen. Darüber hinaus lässt die Literatur keine eindeutige Schlussfolgerung zu, ob körperliches Training bei Menschen mit Post-COVID-Fatigue und PEM ohne Risiko einer Zustandsverschlechterung durchgeführt werden kann. In diesem Zusammenhang zeigt sich auch ein Mangel an wissenschaftlich evaluierten Ansätzen zur individualisierten und symptomorientierten Trainingssteuerung, wie sie in der Leitlinie Long/Post-COVID und weiteren Empfehlungen gefordert werden. Auf Grundlage des gegenwärtigen Kenntnisstandes kann demnach nicht beurteilt werden, ob individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining bei PCS mit Fatigue eine effektive und sichere Form der Krankheitsbewältigung darstellt.

3 Untersuchungsziel und Hypothesen

Das zentrale Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität eines individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertrainings in kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen bei Menschen mit Post-COVID-Syndrom zu untersuchen. Der Schwerpunkt der Untersuchung liegt auf einer Linderung der Fatigue sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Leistungsfähigkeit als primäre Endpunkte. Die Veränderung der Post-exertionellen Malaise stellt einen sekundären Endpunkt dar.

Auf Basis dieser Zielstellung und dem in Kapitel 2 dargestellten aktuellen Forschungsstand werden die folgenden Forschungsfragen und Hypothesen formuliert:

Forschungsfrage 1:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **Fatigue** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 1 wird anhand der folgenden operationalen Hypothese überprüft:

H₁: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Fatigue (FSS) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 2:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **Fatigability** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 2 wird anhand der folgenden operationalen Hypothesen überprüft:

H_{2.1}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Fatigue Ratio 1 als bei einer passiven Kontrollgruppe.

H_{2.2}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Fatigue Ratio 2 als bei einer passiven Kontrollgruppe.

H_{2.3}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Recovery Ratio als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 3:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **Handgriffkraft** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 3 wird anhand der folgenden operationalen Hypothesen überprüft:

H_{3.1}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Handgriffkraft (F_{mean}) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

H_{3.2}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der Handgriffkraft (F_{max}) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 4:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **funktionelle Ausdauer** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 4 wird anhand der folgenden operationalen Hypothese überprüft:

H₄: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der funktionellen Ausdauer (CST) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 5:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 5 wird anhand der folgenden operationalen Hypothesen überprüft:

H_{5.1}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, Psychische Dimension) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

H_{5.2}: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, Körperliche Dimension) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 6:

Welchen Einfluss hat ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining auf die **PEM** bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 6 wird anhand der folgenden operationalen Hypothese überprüft:

H₆: Ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining führt bei Personen mit PCS zu einer größeren Verbesserung der PEM (DSQ-PEM) als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 7:

Wie hoch ist das **Risiko einer Verschlechterung der Fatigue** durch ein zehnwöchiges individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 7 wird anhand der folgenden operationalen Hypothese überprüft:

H₇: Das Risiko einer Verschlechterung der Fatigue (FSS) bei PCS ist nach einem individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertraining geringer als bei einer passiven Kontrollgruppe.

Forschungsfrage 8:

Welche Zusammenhänge bestehen zwischen dem DSQ-PEM-Ausgangswert und der Wirksamkeit eines zehnwöchigen individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertrainings bei Personen mit PCS?

Die Forschungsfrage 8 wird anhand einer explorativen Analyse des Zusammenhangs zwischen dem PEM-Ausgangswert (DSQ-PEM) und der Veränderung der Endpunkte (FSS, Handgriffkraft, Fatigue Ratio, Recovery Ratio, CST, SF-12) nach einem individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertraining untersucht.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Im Rahmen einer zehnwöchigen kontrollierten randomisierten multizentrischen Studie wurden die Effekte eines individualisierten und symptomorientierten Fitnesstrainings auf das Beschwerdebild des PCS untersucht (vgl. Abb. 5). Die Datenerhebung sowie die Trainingsintervention fanden in 19 Fitness- und Gesundheitseinrichtungen im Saarland statt. Der multizentrische Ansatz wurde gewählt, um einer diversifizierten Population die Möglichkeit zur Teilnahme zu geben und die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse zu erhöhen (Das, 2022). Die Studienteilnehmer wurden aus der saarländischen Bevölkerung rekrutiert und bestanden aus Personen, die die Diagnosekriterien für PCS erfüllten und an chronischer Fatigue litten. Der achtwöchigen Trainingsintervention wurde eine zweiwöchige Gewöhnungsphase vorangestellt. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten die Möglichkeit, die Trainingsintervention nach T1 zu absolvieren. Das Studienvorhaben erhielt einen positiven Bescheid der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Nr.: 07/23) und wurde vorab im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00031634). Die Rekrutierung fand zwischen April und Juli 2023 statt.

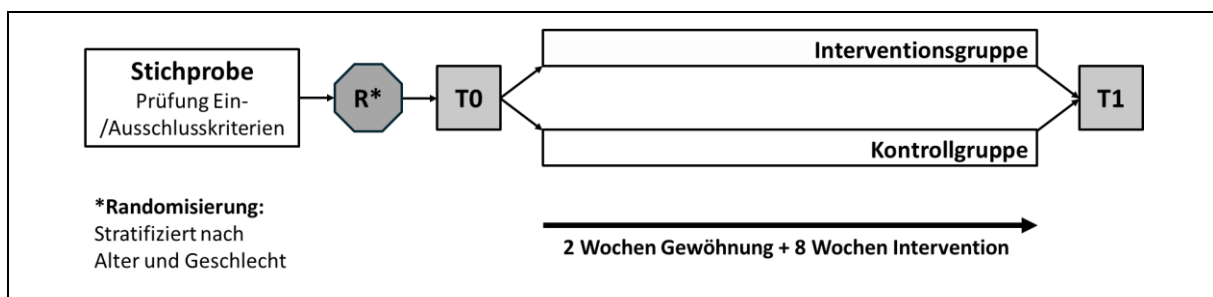


Abb. 5: Studiendesign

4.2 Probandenstichprobe und Randomisierung

Für die Studie wurden Personen mit PCS rekrutiert, die das Symptom Fatigue aufwiesen und bereit waren, an der Trainingsintervention in einer Fitness- und Gesundheitseinrichtung in der Nähe ihres Wohnorts teilzunehmen. Die saarländische Bevölkerung wurde über Zeitungsartikel (Saarbrücker Zeitung) sowie Informationsplakate in den Praxen der saarländischen Hausärzte über die Studie informiert. Der saarländische Hausärzteverband informierte seine Mitglieder über die Studie und versendete die Informationsplakate. Interessenten konnten sich über eine eigens eingerichtete Website über den Studienablauf informieren und registrieren. Anschließend erhielten sie einen digitalen Fragebogen, mit dem ihre Eignung für die Teilnahme an der Studie überprüft wurde (vgl. Tab. 3). Zusätzlich wurde eine telefonische Informationshotline eingerichtet.

Tab. 3: Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Alter: 18-79 Jahre - Nachweis SARS-CoV-2-Infektion - Stationäre Behandlung aufgrund schwerer bis kritischer COVID-19 - Vorliegen PCS (Symptome > 12 Wochen) - Fatigue vorhanden - Ärztliche Sportfreigabe 	<ul style="list-style-type: none"> - Regelmäßiges körperliches Training in den letzten 3 Monaten - Kontraindikationen körperliches Training - Starke Funktionseinschränkungen (PCFS = 4)

Ein Nachweis für eine SARS-CoV-2-Infektion musste vorliegen, um die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen Infektion und den postakuten Symptomen zu erhöhen. Es wurden nur Personen eingeschlossen, die während der Akuterkrankung nicht stationär behandelt werden mussten, um den Einfluss etwaiger intensivmedizinischer Behandlungen oder schwerer Organschäden auszuschließen (vgl. Kapitel 2.4.2). Personen mit starken Funktionseinschränkungen (PCFS = 4) wurden ausgeschlossen, da ein regelmäßiges körperliches Training in diesen Fällen als nicht durchführbar angesehen wird. Da es sich bei PCS um eine neue Erkrankung handelt, gab es zum Zeitpunkt der Probandenrekrutierung in der wissenschaftlichen Literatur keine Daten, auf deren Grundlage eine Fallzahlberechnung hätte durchgeführt werden können. Aus diesem Grund wurde die Studie als explorative Untersuchung konzipiert, an der bis zu 200 Personen teilnehmen konnten. Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dem Studienzentrum in nächster Nähe zum Wohnort zugewiesen. Vor

Studienbeginn mussten die Teilnehmer eine ärztliche Bestätigung der Trainingstauglichkeit vorweisen, um etwaige Kontraindikationen für körperliches Training auszuschließen. Die Einteilung in Interventionsgruppe (INT) und Kontrollgruppe (KON) erfolgte mittels stratifizierter Randomisierung nach den Strata Alter und Geschlecht, da diese Faktoren Einfluss auf die Studienendpunkte nehmen können. Für die Randomisierung wurden Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, in Alterskategorien (18–24 Jahre, 25–44 Jahre, 45–64 Jahre, 65–79 Jahre) sowie in Geschlechterkategorien (männlich, weiblich) eingeteilt. Innerhalb jeder Alters-Geschlechts-Kombination wurden die Teilnehmenden in zufälliger Reihenfolge entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Dabei wurde ein Blockrandomisierungsverfahren innerhalb der einzelnen Strata angewendet, um sicherzustellen, dass in jeder Subgruppe eine ausgewogene Verteilung zwischen den beiden Gruppen gewährleistet war.

Alle Probanden willigten schriftlich in die freiwillige Studienteilnahme ein und wurden darüber informiert, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme beenden konnten. Die finale Datenauswertung wurde mit 118 Personen (Kontrolle: 60; Intervention: 58) durchgeführt.

4.3 Studienzentren

Bei den Studienzentren handelte es sich um 19 kommerzielle Fitness- und Gesundheitseinrichtungen im Saarland (vgl. Abb. 6). Die Einrichtungen wurden durch die Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement (DHfPG) in Saarbrücken rekrutiert. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass in den Einrichtungen Absolventen oder Studierende eines bewegungsbezogenen dualen Studiums der DHfPG tätig waren. Dies gewährleistete die fachliche Kompetenz der betreuenden Trainer. Zudem mussten die Einrichtungen über die apparativen Voraussetzungen für die Durchführung der Trainingsintervention verfügen und sich bereit erklären, die Probanden unentgeltlich und ohne Vertragsbindung für den Erhebungszeitraum in den Einrichtungen trainieren zu lassen.

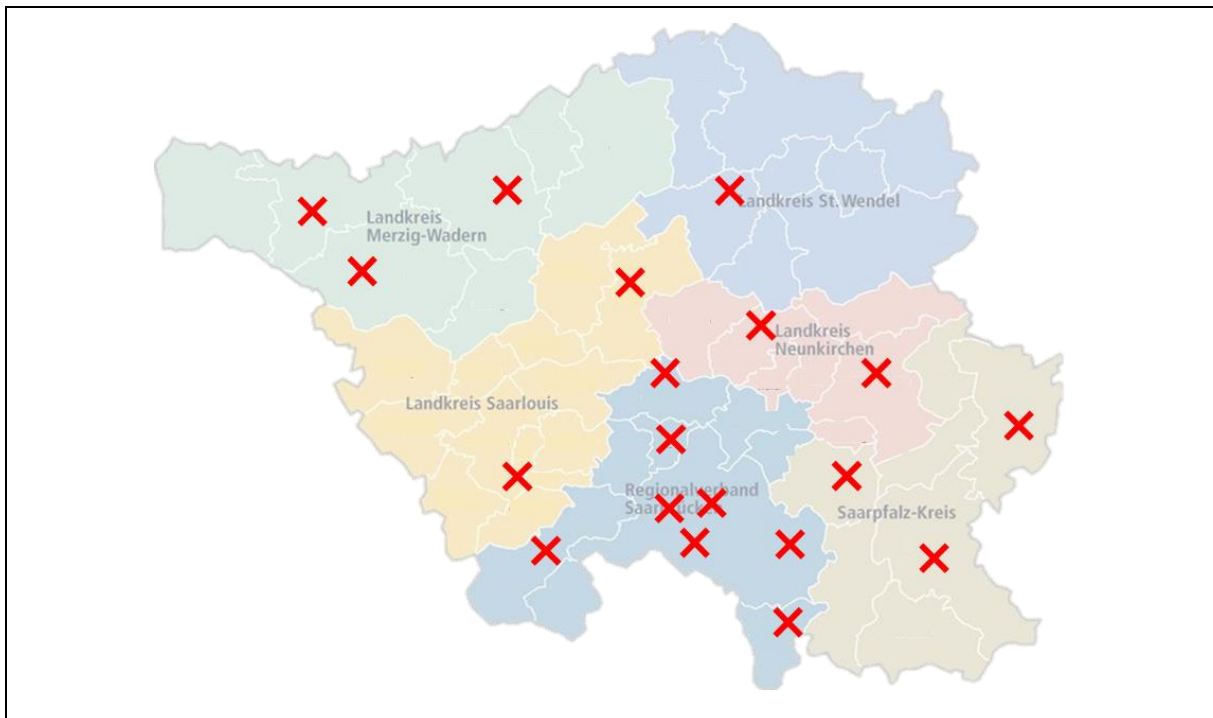


Abb. 6: Standorte der teilnehmende Fitness- und Gesundheitseinrichtungen

Vor Studienbeginn wurden die Mitarbeiter in allen Einrichtungen persönlich in das Studiendesign sowie die Durchführung der Datenerhebungen und Trainingsintervention eingewiesen. Zusätzlich erhielten die Einrichtungen ein ausführliches Studienmanual, in dem das methodische Vorgehen beschrieben wurde (vgl. Anhang 1). Den Testleitern wurden außerdem Video-tutorials zur Verfügung gestellt, in denen die standardisierte Durchführung der sportmotorischen Verfahren beschrieben wurde. Im Laufe der Studie wurden die Einrichtungen regelmäßig telefonisch kontaktiert. Durch diese Maßnahmen konnte die standardisierte Umsetzung des Studienprotokolls in allen Studienzentren gewährleistet werden. Etwaige Umsetzungsprobleme sowie Verletzungen der im Studienmanual beschriebenen Vorgehensweisen wurden dokumentiert.

4.4 Messmethodik

Die Daten wurden zu den Eingangs- und Ausgangsuntersuchungen (T0 und T1) in den Einrichtungen mittels digitaler Datenerfassung erhoben. Hierfür wurden die Fragebögen in Microsoft Forms (Microsoft, Vereinigte Staaten) übertragen. Die Eingabe der pseudonymisierten Daten erfolgte auf mobilen Endgeräten durch die Probanden (Patient-Reported Outcome Measures) bzw. die Untersuchungsleiter (sportmotorische Verfahren). Alle Daten wurden in Echtzeit übermittelt und auf dem Server der DHfPG gespeichert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die zentrale Speicherung aller Daten auf ökonomischem Wege zu ermöglichen.

4.4.1 Vorscreening

Interessierte Personen, die sich auf der Anmeldeseite registriert haben, erhielten anschließend einen Fragebogen zur Erhebung der Personendaten sowie Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tab. 3) per E-Mail. Es konnten bis zu drei SARS-CoV-2-Infektionen mit jeweiligem Infektionsdatum angegeben werden. Die Probanden mussten zudem angeben, ob eine Überprüfung der Infektion mittels Antigen-Schnelltest oder Polymerase-Kettenreaktionstest stattgefunden hat. Weiterhin wurde der Schweregrad der Akuterkrankung gemäß der in Tab. 4 dargestellten Einteilung erfragt. Bei Personen, die schwere Symptome während der Akuterkrankung angaben, wurde zusätzlich erfragt, ob eine stationäre Behandlung im Krankenhaus erfolgte, da es sich hierbei um ein Ausschlusskriterium handelte. Die Probanden mussten zudem Art und Umfang etwaiger sportlicher Aktivitäten angeben.

Tab. 4: Einteilung Schweregrade Akutverlauf

Schweregrad	Erläuterung
Keine oder leichte Symptome	Keine Erläuterung gegeben
Mild oder moderate Symptome	Sind z. B. Erkältungssymptome, Fieber, Störungen des Geruchs- /Geschmackssinns, Durchfall oder auch eine ärztlich diagnostizierte Infektion der unteren Atemwege (leichte Lungenentzündung) ohne Sauerstoffgabe.
Schwere Symptome	Ist zum Beispiel eine ärztlich diagnostizierte Lungenentzündung (Pneumonie) oder ein Krankenhausaufenthalt ggfs. mit Sauerstoffgabe.
Kritische Symptome	Ist ein Krankenhausaufenthalt mit intensivmedizinischer Behandlung, mechanischer Beatmung oder eine andere Art von Organunterstützung.

Zudem gaben die Probanden zu 15 ausgewählten PCS-Symptomen an (DGP, 2022), ob diese nach ihrer Infektion aufgetreten sind und aktuell noch bestehen.

4.4.2 Patient-Reported Outcome Measures

Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) wurden erfasst, um subjektive Symptome und Daten zum Gesundheitszustand zu erfassen. Die Auswahl der PROMs orientierte sich an den Empfehlungen in der S1-Leitlinie Long/Post-COVID (DGP, 2022). Die Teilnehmer erhielten pseudonymisierte Identifikationsnummern. Die Eingabe der pseudonymisierten Daten erfolgte auf mobilen Endgeräten durch die Probanden. Alle Daten wurden in Echtzeit übermittelt.

4.4.2.1 Fatigue

Die abhängige Variable Fatigue wurde mittels **Fatigue Severity Scale (FSS)** erfasst (Krupp, LaRocca, Muir-Nash & Steinberg, 1989). Dieser Fragebogen besteht aus neun Aussagen zur Schwere der Fatigue in der vorangegangenen Woche, die auf einer siebenstufigen Skala nach dem Likert-Typ bewertet werden. Der Mittelwert aller Antworten (1-7) wird als Testgröße herangezogen, wobei Werte ≥ 4 als klinisch relevant angesehen werden (Krupp et al., 1989). Valko, Bassetti, Bloch, Held und Baumann (2008) konnten die Validität der deutschen Version der FSS nachweisen. Zudem stellt die FSS ein valides Messinstrument zur Erfassung der Fatigue bei PCS dar (Naik et al., 2022).

4.4.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde mit dem **Short Form 12 (SF-12)** erhoben. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen mit zwölf Fragen, der eine kürzere Version des Short Form 36 darstellt und eine körperliche und psychische Dimension der HRQoL umfasst (Morfeld, Kirchberger & Bullinger, 2011; Wirtz, Morfeld, Glaesmer & Brähler, 2018). Der SF-12 ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der HRQoL (Drixler, Morfeld, Glaesmer, Brähler & Wirtz, 2020). Zur Beurteilung der HRQoL werden die Summen der einzelnen Skalen addiert, wobei größere Werte eine bessere HRQoL anzeigen. Der durchschnittliche Skalenwert der Normstichprobe liegt bei 50.

4.4.2.3 Post-exertionelle Malaise

Zur Erfassung der Post-exertionellen Malaise (PEM) kam die deutsche Version des **DePaul Symptom Questionnaire-Post Exertional Malaise (DSQ-PEM)** zum Einsatz (Behrends, 2021). Die Häufigkeit und Schwere der PEM in den letzten sechs Monaten wird jeweils anhand von fünf Aussagen auf fünfstufigen Skalen von 0 („nie“ bzw. „gar nicht“) bis 4 („immer“ bzw. „sehr schwer“) beurteilt. Aus den Werten wird der Mittelwert der Häufigkeit und Schwere der PEM gebildet (Cotler, Holtzman, Dudun & Jason, 2018). Der DSQ-PEM wird in der Literatur als praktikables Verfahren zur Beurteilung der PEM bei PCS empfohlen (An et al., 2024; DGP, 2024; Gloeckl et al., 2024). Der PEM-Score bildet den Mittelwert aus Häufigkeit und Schwere der PEM ab.

4.4.3 Sportmotorische Verfahren

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand sportmotorischer Verfahren ermittelt. Diese wurden in den Einrichtungen zu T0 und T1 durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden durch die Testleiter in den Einrichtungen auf mobilen Endgeräten erfasst und via Microsoft Forms in Echtzeit an die DHfPG übermittelt.

4.4.3.1 Handgriffkraftmessung

Zu T0 und T1 wurde jeweils eine doppelte Messung der Handgriffkraft entsprechend dem Testprotokoll nach Jäkel et al. (2021) durchgeführt. Für die Messung wurde ein Handdynamometer vom Typ Camry EH101 verwendet. Die Messreihen bestanden jeweils aus zehn aufeinanderfolgenden Messungen (Dauer 3 Sek.), die durch fünf Sekunden Pause getrennt waren. Die Probanden wurden angewiesen den Griff jeweils mit maximaler Kraft zu ziehen. Vor der eigentlichen Messreihe wurden zwei Probeversuche durchgeführt. Die Durchführung der Griffkraftmessung ist in Abb. 7 dargestellt.

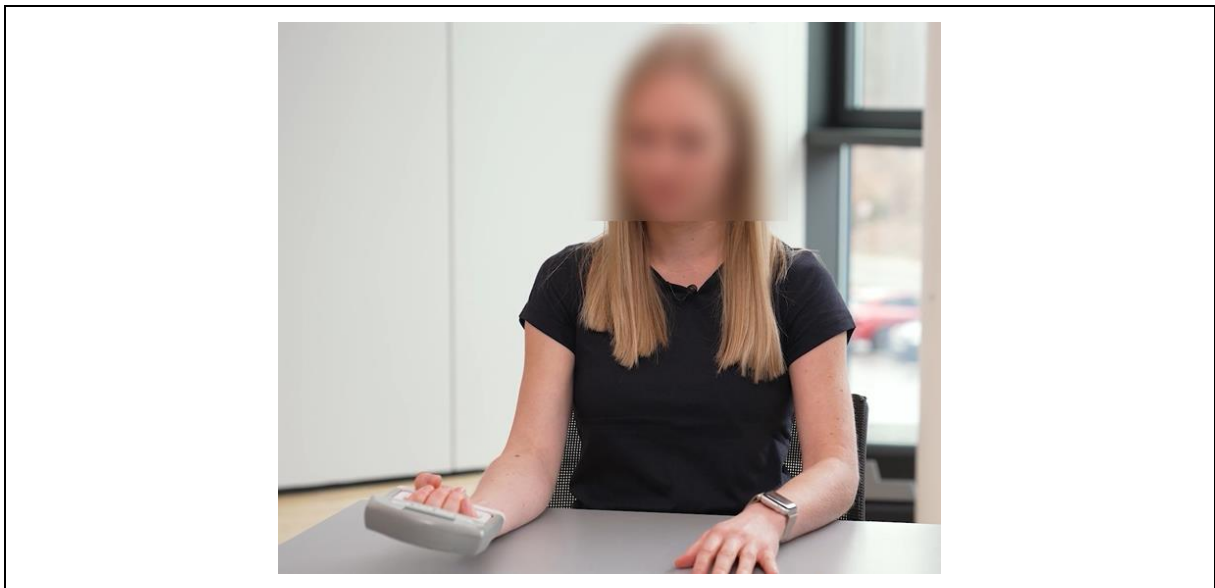


Abb. 7: Durchführung der Handgriffkraftmessung. Die Messung wird in aufrecht sitzender Position durchgeführt. Der Unterarm liegt in supinierter Position auf dem Tisch. Während der Messung wird der Kontakt mit der Rückenlehne sowie der Tischplatte gehalten

Nach der ersten Messreihe erfolgte eine einstündige Pause, in der die Probanden angewiesen wurden, keinen körperlich oder geistig anstrengenden Aktivitäten nachzugehen. Nach der Pause erfolgte eine weitere Messreihe. Anhand der erhobenen Messwerte wurden die Tab. 5 in dargestellten Variablen berechnet.

Tab. 5: Variablen der Handgriffkraftmessung (nach Jäkel et al., 2021)

Variable	Berechnung	Erläuterung
F_{\max} [kg]	Höchster Messwert	Beurteilung der maximalen Griffkraft
F_{mean} [kg]	Mittelwert	Mittlere Griffkraft aus beiden Messreihen
Fatigue Ratio	$F_{\text{mean}} / F_{\max}$	Veränderung der Griffkraft innerhalb der jeweiligen Messreihe
Recovery Ratio	$F_{\text{mean1}} / F_{\text{mean2}}$	Veränderung der Griffkraft zwischen den Messreihen

Neben der Beurteilung der Handgriffkraft (F_{\max} und F_{mean}) kann durch die doppelte Handgriffkraftmessung auch der Leistungsabfall innerhalb (Fatigue Ratio) und zwischen den Messreihen (Recovery Ratio) beurteilt werden. Recovery und Fatigue Ratios dienen als Maß der objektiven Fatigability (Jäkel et al., 2021; Legler et al., 2023).

4.4.3.2 Funktionelle Ausdauer

Als Messverfahren zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit wurde der **Chester Step Test (CST)** angewandt (Sykes & Roberts, 2004). Dieser Test wurde gewählt, da es sich um ein submaximales Verfahren handelt und das Risiko einer testinduzierten PEM reduziert werden kann. Zudem ist die Durchführung nur mit geringem materiellem Aufwand verbunden und daher für den standardisierten Einsatz in einer Multicenter-Studie geeignet. Darüber hinaus hat der Test eine hohe funktionelle Ähnlichkeit zu Aktivitäten des täglichen Lebens wie Treppensteigen. Der CST ist zudem ein reliables Testinstrument zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei PCS (Sevillano-Castaño et al., 2023).

Der Test besteht aus fünf zweiminütigen Stufen, in denen die Probanden in einem vorgegebenen Rhythmus auf eine 20 cm hohe Erhöhung auf- und absteigen (vgl. Abb. 8).

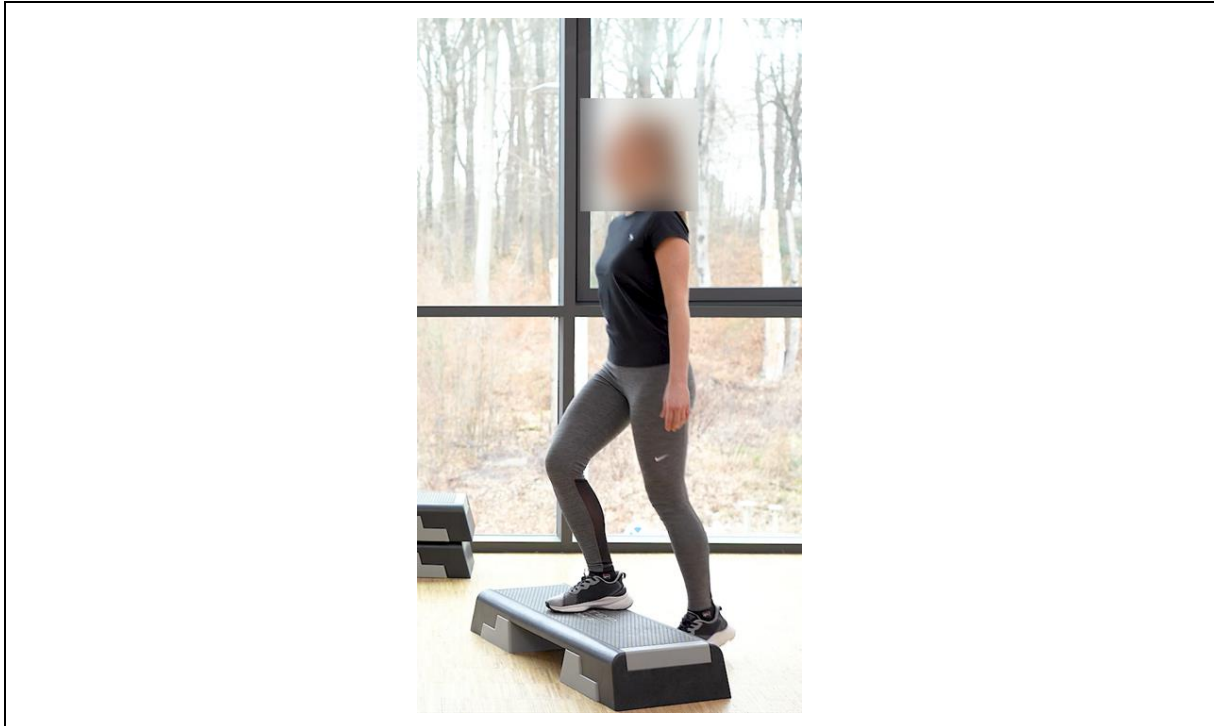


Abb. 8: Durchführung des Chester Step Tests

In der ersten Stufe beträgt die Schrittfrequenz 15 Schritte pro Minute. Diese wird in jeder Stufe um fünf Schritte pro Minute erhöht. Zwischen den Stufen erfolgt eine Pause von acht Sekunden. Die Schrittfrequenz wurde über ein akustisches Metronom vorgegeben. Wenn ein Proband nicht in der Lage ist, die vorgegebene Schrittgeschwindigkeit zu realisieren, erfolgt ein einmaliger Hinweis durch den Testleiter. Falls die Schrittgeschwindigkeit daraufhin nicht angepasst wird, wird der Test vorzeitig abgebrochen.

Während des Tests wurde die Herzfrequenz mittels optischen Pulssensors vom Typ vivosmart 5 (Garmin, Vereinigte Staaten) am Handgelenk gemessen. Außerdem wurde das subjektive Anstrengungsempfinden auf einer zehnstufigen Anstrengungsskala erfasst (vgl. Abb. 9) (Utter et al., 2004). Der Test wurde beendet, wenn während oder am Ende der Stufe 80 % der maximalen Herzfrequenz (HF_{\max} ; Berechnung: 220 Schläge/Minute minus Lebensalter) oder eine subjektive Anstrengung von sieben erreicht wurden. Bei Vorliegen der Abbruchkriterien wurde die jeweilige Stufe noch beendet. Wenn der Test während einer Stufe durch den Probanden aufgrund subjektiver Beschwerden oder zu geringer Geschwindigkeit abgebrochen wurde, wurden die bis dahin zurückgelegten Schritte erfasst. Die Ausdauerleistungsfähigkeit wurde über die insgesamt zurückgelegten Schritte operationalisiert.

4.5 Trainingsintervention

Die Trainingsintervention bestand aus einem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining, welches an zwei bis drei Tagen pro Woche absolviert wurde. Der achtwöchigen Trainingsintervention ging eine zweiwöchige Gewöhnungsphase voraus. Die Kontrollgruppe wurde angewiesen in diesem Zeitraum ihre Lebensgewohnheiten beizubehalten und bekam die Möglichkeit die Intervention nach T1 ebenfalls zu absolvieren. Die Trainingseinheiten fanden in der zugewiesenen Trainingseinrichtung statt. Die Probanden hatten die Möglichkeit im Rahmen der Öffnungszeiten der Einrichtung das Training eigenständig zu absolvieren.

Bei Probanden der Interventionsgruppe, die die Studie vor T1 beendeten, wurden die Gründe für den Studienabbruch mündlich erfragt und dokumentiert.

4.5.1 Individualisierter und symptomorientierter Ansatz

Bei der Gestaltung des Trainings wurde ein individualisierter und symptomorientierter Steuerungsansatz verfolgt. Die Trainingsintensitäten für das Kraft- und Ausdauertraining wurden nicht nach dem deduktiven Ansatz anhand von Maximalwerten (z. B. Einer-Wiederholungsmaximum [1RM] bzw. HF_{max}) ermittelt, sondern mittels induktiver Intensitätssteuerung nach dem subjektiven Anstrengungsempfinden (RPE). Hierfür wurde die zehnstufige OMNI-Skala (vgl. Abb. 9) verwendet (Robertson et al., 2004; Utter et al., 2004). Im Gegensatz zur Intensitätssteuerung auf Basis einzelner Parameter (z. B. der Herzfrequenz) integriert das subjektive Anstrengungsempfinden alle mental-körperlichen Prozesse von Anstrengung und Erschöpfung und ist ein in der Sport- und Bewegungstherapie verbreitetes Instrument der Intensitätssteuerung (Garnacho-Castaño et al., 2018; Lopes, Pereira & Silva, 2022).

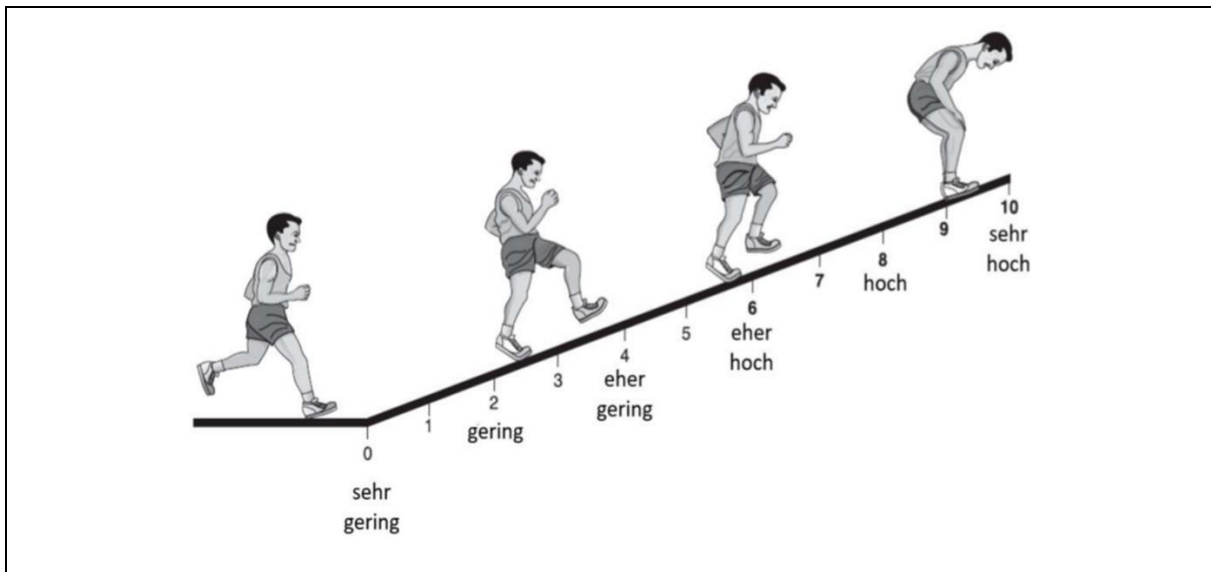


Abb. 9: OMNI-Skala zur Steuerung der Intensität nach dem subjektiven Anstrengungsempfinden (modifiziert nach Gibson, Wagner & Heyward, 2019, S. 400)

In Abhängigkeit der Schwere der tagesaktuellen Fatigue erhielten Probanden eine angepasste Intensitätsvorgabe (vgl. Tab. 6). Um die tagesaktuelle Fatigue festzustellen, bewerteten die Probanden vor dem Training die Fatigue von 0 bis 10 auf der ersten Skala des Brief Fatigue Inventory (BFI) (Radbruch et al., 2003). Dieses Vorgehen berücksichtigt die fluktuierenden Symptomverläufe bei PCS und soll sicherstellen, dass sich Probanden an einem Tag mit stärkerer Symptomausprägung entsprechend geringer beanspruchen. Durch die Intensitätssteuerung mit RPE wurde gewährleistet, dass die Probanden nie mit maximaler Anstrengung trainierten und so das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen (z. B. PEM) reduziert wird. Der individualisierte und symptomorientierte Ansatz ermöglichte es den Probanden im Sinne eines autoregulierten Trainings die Gewichte im Krafttraining und Widerstände bzw. Geschwindigkeiten im Ausdauertraining entsprechend ihrer Tagesform frei zu wählen. Studien belegen die Effektivität und Praktikabilität der deduktiven Intensitätssteuerung mittels RPE im klinischen Umfeld (Morishita, Tsubaki, Takabayashi & Fu, 2018; Tang et al., 2016).

Neben der Intensität wurde auch der Trainingsumfang im Ausdauertraining an den tagesaktuellen Zustand angepasst (vgl. Tab. 6). Bei stärkerer Fatigue wurde eine kürzere Trainingsdauer empfohlen. Darüber hinaus wurden in Abhängigkeit der Fatigue während des Krafttrainings zusätzliche Intrasatz-Pausen durchgeführt. Zusätzlich zu den Pausen zwischen den Sätzen erfolgen dann weitere Pausen innerhalb eines Satzes. Durch Intrasatz-Pausen kann bei gleichbleibender Trainingseffektivität die trainingsinduzierte Fatigue sowie das subjektive Anstrengungsempfinden reduziert werden (Rappelt, Held, Leicht, Wicker & Donath, 2022; Way et al., 2023). Dieses Vorgehen sollte die Durchführbarkeit des Trainings auch bei moderat bis hoch ausgeprägter Fatigue ermöglichen.

Tab. 6: Individualisierte und symptomorientierte Belastungsvorgaben. BFI = Brief Fatigue Inventory, RPE = Subjektives Anstrengungsempfinden.

BFI	Fatigue	Vorgaben Krafttraining	Vorgaben Ausdauertraining
9 - 10	Maximal	Kein Training bei maximaler Fatigue	
6 - 8	Hoch	2 Sätze pro Übung; 10 Sekunden Intrasatz-Pause nach jeweils 4 Wiederholungen in beiden Sätzen	Dauer: 5-10 Minuten Intensität: RPE 4-6
3 - 5	Moderat	2 Sätze pro Übung; 10 Sekunden Intrasatz-Pause nach jeweils 4 Wiederholungen im zweiten Satz	Dauer: > 10 und ≤ 20 Minuten Intensität: RPE 4-8
0 - 2	Gering	2 Sätze pro Übung; keine Intrasatz-Pausen	Dauer: > 20 und ≤ 30 Minuten Intensität: RPE 4-8

4.5.2 Trainingsunterweisung und -betreuung

Der achtwöchigen Trainingsintervention ging eine zweiwöchige Gewöhnungsphase voraus. In dieser Zeit fanden drei Trainingseinheiten unter Anleitung eines Trainers statt. In diesen Einheiten sollten die Probanden an die individualisierte Trainingssteuerung (vgl. Tab. 6) herangeführt werden. Die Trainer erläuterten dabei die Intensitätssteuerung mittels RPE und unterstützten die Probanden bei der Umsetzung der tagesaktuellen Belastungsvorgaben. Konkret bedeutet dies, dass sie die Probanden z. B. beim Krafttraining dabei unterstützen geeignete Trainingsgewichte für die jeweilige RPE-Vorgabe zu wählen. Darüber hinaus erfolgte eine Einweisung in die Bedienung der Trainingsgeräte sowie in die korrekte Übungsausführung. Die Probanden wurden durch die Trainer dafür sensibilisiert, dass eine Reduktion der Trainingsintensität (z. B. niedrigeres Trainingsgewicht) zeitweise notwendig ist und eine Steigerung der Trainingsbelastung erst nach mehrmaligem, komplikationsfreiem Training angestrebt werden sollte. Darüber hinaus wurden sie schriftlich darüber informiert, dass unmittelbar nach dem Training eine transiente trainingsinduzierte Ermüdung auftreten kann, die eine physiologische Reaktion des Körpers darstellt und von einer zeitverzögert einsetzenden starken Erschöpfung im Sinne einer PEM zu unterscheiden ist. Durch diese Aufklärung sollten die Probanden lernen, eine trainingsinduzierte physiologische Erschöpfung von PEM zu unterscheiden. Die Einheiten während der achtwöchigen Trainingsintervention fanden nicht unter Supervision statt. Nach vier Wochen erfolgte standardisiert eine weitere supervidierte Trainingseinheit. Vor jeder Trainingseinheit gaben die Probanden mittels Befragung auf ihrem mobilen Endgerät ihre tagesaktuelle Fatigue an und erhielten die entsprechenden Trainingsvorgaben (vgl. Abb. 10). Außerdem gaben sie die Veränderung des allgemeinen Befindens („besser“ oder „schlechter“)

seit der letzten Trainingseinheit in Form einer fünfstufigen Skala nach dem Likert-Typ an. Zudem wurde die Fatigue nach dem Training mittels BFI abgefragt. Diese Maßnahmen dienten dazu, eine Zustandsverschlechterung frühzeitig festzustellen und die Probanden zudem für langfristiges Energiemanagement (Pacing) zu sensibilisieren. In den Einrichtungen waren stets Ansprechpartner anwesend, die auch während der Trainingseinheiten konsultiert werden konnten. Die Probanden wurden angewiesen, den Trainern in den Einrichtungen etwaige Komplikationen und Umsetzungsprobleme mitzuteilen.

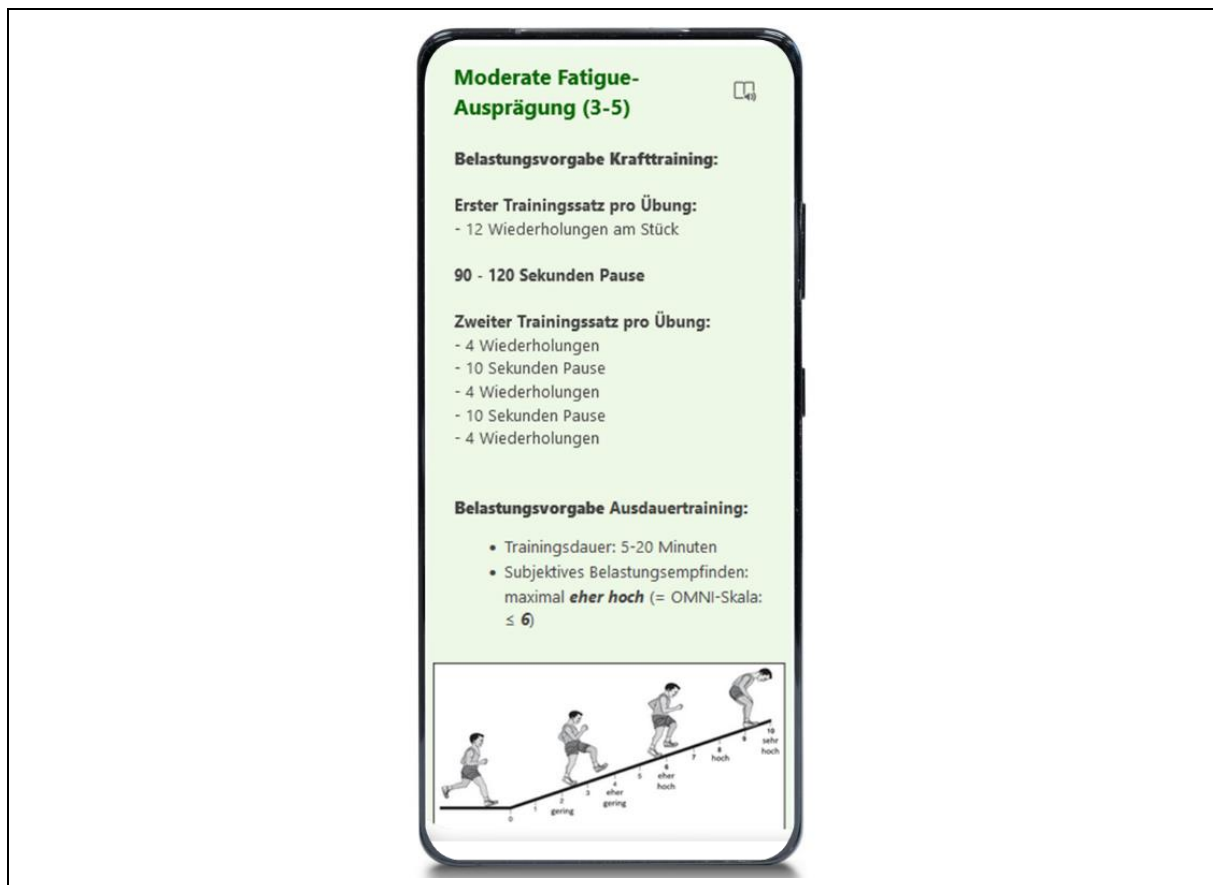


Abb. 10: Exemplarische Darstellung einer Trainingsempfehlung bei moderater Fatigue

4.5.3 Kraft- und Ausdauertraining

Das kombinierte Kraft- und Ausdauertraining folgte einem standardisierten Aufbau und bestand aus einem Ganzkörpertraining an Krafttrainingsmaschinen sowie einem Ausdauertraining an Ergometern. Es wurde vorab sichergestellt, dass in allen Einrichtungen die für die Umsetzung notwendigen Geräte vorhanden waren.

Krafttraining

In der S1-Leitlinie Long/Post-COVID wird ein Krafttraining für die großen Muskelgruppen empfohlen, das zweimal wöchentlich absolviert werden soll und aus 2-3 Sätzen bei 8-12 Wiederholungen besteht (DGP, 2024, S. 67). Das Krafttraining wurde ausschließlich an Maschinen absolviert, da diese aufgrund der geführten Bewegungen eine einfache Erlernbarkeit und korrekte Durchführung ermöglichen. Zudem ermöglicht das Training an Maschinen eine effektive Trainingsdurchführung unabhängig vom individuellen Erfahrungsniveau der Trainierenden (Heidel, Novak & Dankel, 2022). Durch die Festlegung des Widerstands mittels Zusatzgewichten lässt sich beim Training an Maschinen zudem die Intensität variabel anpassen, was im Kontext einer symptom-basierten Trainingssteuerung von hoher Bedeutung ist. Die Belastungsvorgaben für das Krafttraining werden in Tab. 7 dargestellt. Die Intensitätssteuerung mittels RPE wurde realisiert, indem die Probanden in jeder Trainingseinheit Gewichte wählen konnten, die der tagesaktuell vorgegebenen RPE entsprachen (vgl. Tab. 6).

Tab. 7: Belastungsgefüge und Übungsauswahl im Krafttraining

Belastungsparameter	Vorgaben
Häufigkeit	2-3 Trainingseinheiten pro Woche
Sätze	2
Wiederholungen	12
Intensität (RPE)	Abhängig von tagesaktueller Fatigue
Satzpause	90-120 Sekunden
Zusätzliche Intrasatz-Pausen	Abhängig von tagesaktueller Fatigue
Übungen	<ul style="list-style-type: none"> - Beinpresse am Gerät - Beinstrecken am Gerät - Beinbeugen am Gerät - Latissimuszug am Gerät - Sitzendes Rudern am Gerät - Brustpresse am Gerät - Rückenstrecken am Gerät - Bauchpresse am Gerät

Ausdauertraining

Das Ausdauertraining erfolgte im Anschluss an das Krafttraining. Die Vorgaben bezüglich Dauer und Intensität des Trainings waren abhängig von der tagesaktuellen Fatigue und sind in Tab. 6 dargestellt. Das Training konnte auf den in der jeweiligen Einrichtung vorhandenen

Ergometern (z. B. Laufband, Fahrrad, Crosstrainer) absolviert werden. Die Intensitätssteuerung mittels RPE wurde realisiert, indem die Probanden eine Geschwindigkeit bzw. einen Widerstand wählen konnten, der der jeweils vorgegebenen RPE entsprach. Im Rahmen der Gewöhnungsphase wurden die Probanden in die Nutzung der Ausdauertrainingsgeräte eingewiesen.

4.6 Untersuchungsablauf

Nachdem die Daten aus dem Vorscreening auf Studieneignung ausgewertet wurden und die stratifiziert-randomisierte Gruppenzuteilung erfolgte, erhielten eingeschlossene Probanden eine Benachrichtigung darüber, in welcher Einrichtung sie die Studie durchführen konnten. Eingeschlossene Probanden mussten daraufhin einen Termin für die Eingangsuntersuchung (T0) vereinbaren.

Zu Beginn von T0 mussten die Probanden eine ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung vorzeigen sowie die Einwilligungserklärung zur freiwilligen Studienteilnahme unterzeichnen. Anschließend wurden die PROMs (vgl. Kapitel 4.4.2) sowie die erste Messreihe der Handkraftmessung durchgeführt. Nach einer Pause von 60 Minuten wurde die zweite Messreihe sowie der CST durchgeführt. Zum Ende von T0 erfuhren die Probanden, welcher Gruppe sie zugeordnet wurden. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden während der Wartephase durch die Einrichtung kontaktiert, um die weitere Studienteilnahme sicherzustellen.

Mit den Probanden der Interventionsgruppe wurden die Termine für die ersten drei supervidierten Trainingseinheiten im Rahmen der Gewöhnungsphase vereinbart. Anschließend führten sie die achtwöchige Trainingsintervention durch. Im Anschluss daran erfolgte die Abschlussmessung T1.

In der Interventionsgruppe lagen zwischen der letzten Trainingseinheit und T1 mindestens 48 Stunden. Die Datenerhebung bei T1 folgte dem gleichen Ablauf wie bei T0. Im Anschluss an T1 erhielten die Probanden der Kontrollgruppe die Möglichkeit, die achtwöchige Trainingsintervention zu absolvieren.

4.7 Statistische Verfahren

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R (Version 4.3.3). Die Modellschätzung wurde mit dem lme4-Paket (Version 1.1.35.1) durchgeführt, während die Berichterstattung der Ergebnisse mit der easystats-Suite erfolgte.

Zur Untersuchung der Effekte wurde ein gemischtes Modell (Linear Mixed Model) berechnet, da dieses Verfahren die hierarchisch-organisierten Daten einer Multicenter-Studie mit Messwiederholung korrekt abbilden kann (Field & Wright, 2011). Außerdem kann die Berechnung der Effekte bei diesem Verfahren auch bei fehlenden Einzeldatenpunkten durchgeführt werden (Gabrio, Plumpton, Banerjee & Leurent, 2022). Im Modell wurden die Faktoren Gruppe (Interventions- vs. Kontrollgruppe) und Zeitpunkt (T0 und T1) als feste Effekte aufgenommen. Die Interaktion dieser beiden Faktoren wurde zusätzlich modelliert, um potenzielle Veränderungen zwischen den Gruppen darzustellen. Die individuellen Teilnehmer wurden als zufällige Effekte in das Modell integriert, um die intraindividuelle Variation zu kontrollieren. Zudem wurde geprüft, ob eine dreistufige Modellierung mit den Studieneinrichtungen als weitere Ebene nötig ist. Da die Varianz zwischen den Einrichtungen jedoch minimal war, wurde diese Ebene nicht weiter berücksichtigt. Zur Überprüfung der einfachen Haupteffekte innerhalb der Gruppen zwischen T0 und T1 wurden gepaarte t-Tests berechnet.

Die Modellannahmen wurden gemäß den Empfehlungen von Shatz (2024) visuell überprüft. Beim Vorliegen von Ausreißern wurde der Datensatz transformiert bzw. die Ausreißer entfernt und das Modell erneut berechnet. Da dieses Vorgehen jedoch zu keinen alternativen Ergebnissen führte, wurde das Modell mit den ursprünglichen Daten berechnet. Aufgrund des explorativen Studienansatzes und des Mangels an vergleichbaren Studien zum Zeitpunkt der Studienkonzeption wurde keine a priori Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt. Die finale Datenanalyse wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt (McCoy, 2017). Das heißt, dass alle Probanden in die finale Auswertung eingeschlossen wurden, von denen jeweils mindestens ein Datenpunkt zu T0 und T1 vorhanden war.

Zur Beurteilung des Risikos einer Zustandsverschlechterung wurde das relative Risiko einer Verschlechterung des FSS ($T1 - T0 < 0$) zwischen beiden Gruppen berechnet. Zur Quantifizierung des Interventionsnutzens wurde die Number Needed to Treat (NNT) berechnet. Als Grundlage diente die absolute Risikoreduktion für das Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik ($FSS \geq 4$) zum Messzeitpunkt T1. Das 95 %-Konfidenzintervall für die NNT wurde mittels nicht-parametrischem Bootstrapping ($n = 10.000$) ermittelt (Efron & Tibshirani, 1994; Mendes, Alves & Batel-Marques, 2017). Als Maß der Effektstärken wurde Cohens d berechnet. Es wird zwischen kleinen Effekten ($d = 0,2$), mittleren Effekten ($d = 0,5$) und großen Effekten ($d = 0,8$) unterschieden (Sullivan & Feinn, 2012). Um den Zusammenhang zwischen dem DSQ-PEM und der Veränderung der Hauptzielparameter zu untersuchen, wurde eine Korrelation nach

Spearman für den PEM-Score bei T0 und die Veränderung der abhängigen Variablen (T1 – T0) berechnet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als Schwellenwert für statistisch bedeutsame Effekte definiert. Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Da es sich bei den PCFS-Scores um ordinalskalierte Daten handelt (Klok et al., 2020), werden zur Beschreibung Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

5 Ergebnisse

Es wurden signifikante Trainingseffekte für die Parameter der Fatigue, Handgriffkraft, funktionellen Ausdauer und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gefunden. Die Ergebnisse der Zielparameter sind in Tab. 8 dargestellt.

Tab. 8: Ergebnistabelle. FSS = Fatigue Severity Scale, Fmean = Durchschnitt Handgriffkraft, F_{max} = Max. Handgriffkraftkraft, CST = Chester Step Test, SF-12 = Short Form 12, PEM = Post-exertionelle Malaise

Variable	Gruppe	T0	T1	Differenz (%)	Interaktion
FSS	KON	5,49 ± 0,87	5,29 ± 1,07	-0,23 (-4,2 %)	$p < 0,001$
	INT	5,67 ± 0,92	4,51 ± 1,42	-1,14 (-20,1 %)	
Fatigue Ratio 1	KON	1,22 ± 0,16	1,21 ± 0,17	-0,01 (-0,8 %)	n.s.
	INT	1,18 ± 0,11	1,15 ± 0,08	-0,04 (-3,4 %)	
Fatigue Ratio 2	KON	1,19 ± 0,17	1,21 ± 0,15	0,01 (+0,8 %)	n.s.
	INT	1,19 ± 0,13	1,15 ± 0,08	-0,04 (-3,4 %)	
Recovery Ratio	KON	0,96 ± 0,17	0,95 ± 0,12	-0,01 (-1,0 %)	n.s.
	INT	0,98 ± 0,12	1,0 ± 0,12	0,03 (+3,1 %)	
F_{mean} [kg]	KON	23,09 ± 11,05	22,39 ± 10,39	-0,70 (-3,0 %)	$p = 0,003$
	INT	24,59 ± 9,59	26,69 ± 10,07	1,97 (+8,0 %)	
F_{max} [kg]	KON	29,1 ± 13,35	27,54 ± 11,48	-1,56 (-5,4 %)	$p = 0,008$
	INT	30,23 ± 10,37	31,74 ± 11,45	1,45 (+4,8 %)	
CST [Schritte]	KON	166,4 ± 76,04	161,42 ± 76,54	-3,56 (-2,1 %)	$p = 0,020$
	INT	159,42 ± 75,72	183,22 ± 71,21	22,72 (+14,3 %)	
SF-12 (psychisch)	KON	39,95 ± 10,4	42,08 ± 10,86	2,18 (+5,5 %)	$p = 0,031$
	INT	41,62 ± 10,89	47,86 ± 10,15	5,94 (+14,3 %)	
SF-12 (körperlich)	KON	34,79 ± 7,88	35,31 ± 9,72	0,81 (+2,3 %)	$p = 0,018$
	INT	34,42 ± 8,85	38,75 ± 10,91	4,33 (+12,6 %)	
PEM	KON	2,39 ± 0,68	2,23 ± 0,76	-0,19 (-7,9 %)	n.s.
	INT	2,42 ± 0,75	2,02 ± 0,85	-0,41 (-16,9 %)	

5.1 Probanden

Zwischen April und Juli 2023 haben sich 377 Personen auf der Anmeldewebsite registriert. Davon nahmen 314 Personen am Vorscreening teil. 21 Personen zogen ihre Teilnahme vor Randomisierung wieder zurück. Weitere 69 Personen erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Von den zu T0 eingeladenen 224 Personen erschienen 50 Personen nicht zu ihrer Eingangsuntersuchung, sodass 174 Probanden (KON: $n = 89$, INT: $n = 85$) in die Studie eingeschlossen wurden. 118 Probanden (KON: $n = 60$, INT: $n = 58$) wurden in der finalen Datenanalyse nach T1 eingeschlossen (vgl. Abb. 11).

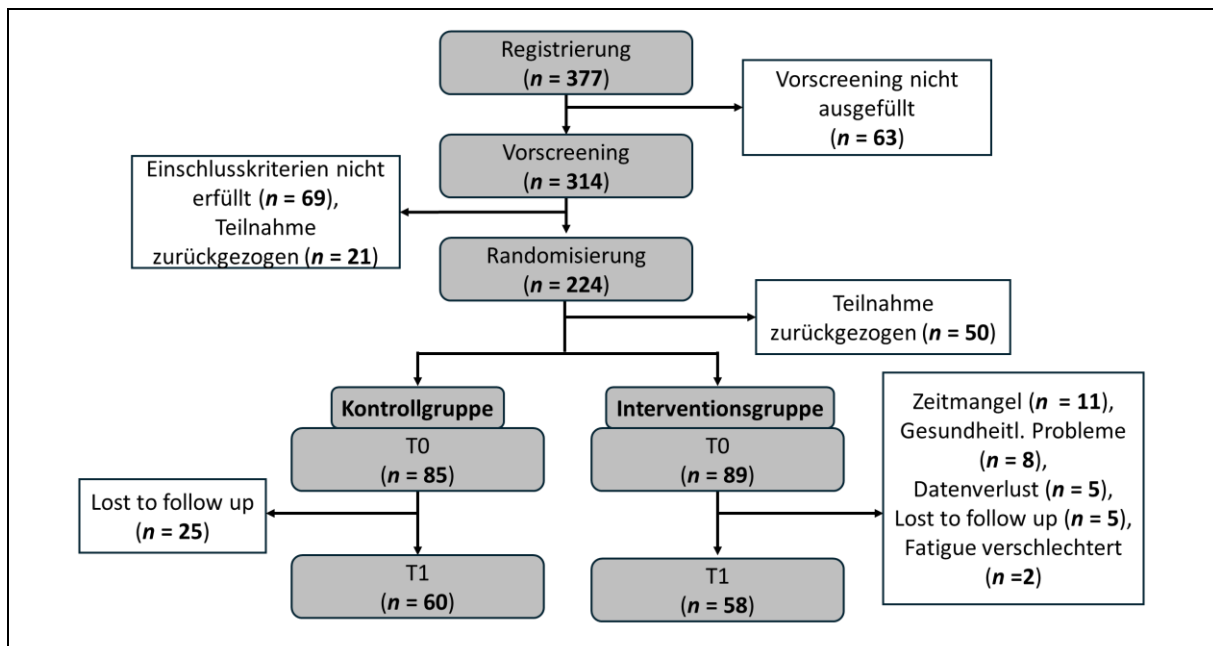


Abb. 11: Flussdiagramm der Probandenrekrutierung

Tab. 9 stellt die Geschlechterverteilung im ausgewerteten Datensatz dar. Die deskriptiven Daten zum Alter und Body-Mass-Index (BMI) sind in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 9: Geschlechterverteilung

Geschlecht	Gesamt	KON	INT
Weiblich (n)	81 (69 %)	43 (72 %)	38 (66 %)
Männlich (n)	37 (31 %)	17 (28 %)	20 (34 %)

Tab. 10: Deskriptive Daten zu Alter und BMI

Variable	Gesamt	KON	INT
Alter (Jahre)	53,5 ± 11,9	53,5 ± 11,9	52,8 ± 11,6
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 5,2	26,8 ± 4,9	27,4 ± 5,4

5.2 SARS-CoV-2-Infektion

Die Anzahl der Probanden mit nur einer SARS-CoV-2-Infektion lag bei 82 (69,5 %). Bei 19 Probanden (16,1 %) lagen zwei Infektionen vor und bei 13 (11,0 %) traten drei Infektionen auf. Vier Studienteilnehmer (3,4 %) gaben keinen Infektionszeitpunkt an. Abb. 12 zeigt die Infektionszeitpunkte sowie Zeiträume zwischen den Infektionen.

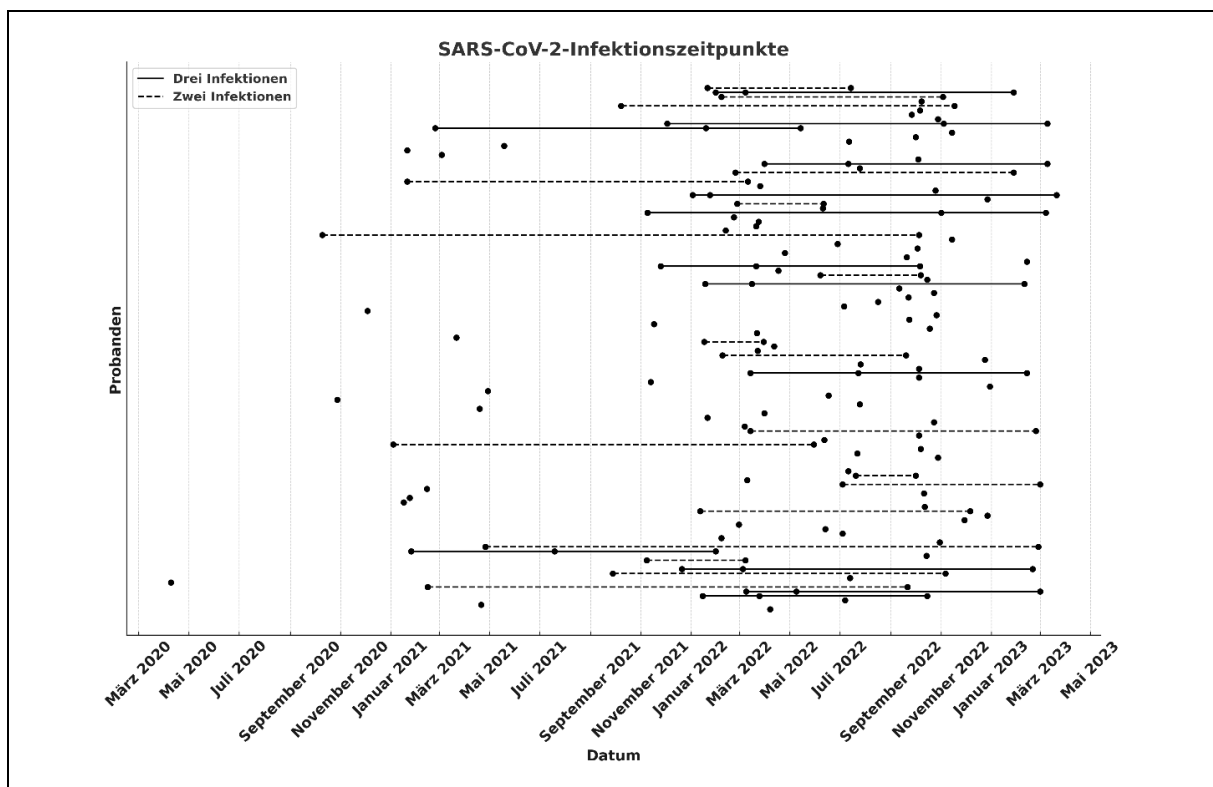


Abb. 12: Zeitpunkte der SARS-CoV-2-Infektionen

Da bei Probanden mit multiplen Infektionen, nicht bekannt war nach welcher Infektion post-akute Symptome auftraten, wurde der Zeitraum zwischen der Infektion mit SARS-CoV-2 und der Einschreibung in die Studie nur für Personen mit einer Infektion berechnet ($n = 82$). Zwischen Infektion und Registrierung lagen bei diesen Personen 49 ± 32 Wochen (Min.: 13 Wochen, Max.: 158 Wochen).

Die Schweregrade der akuten COVID-19 sind in Tab. 11 angegeben. In 97 Fällen (85,2 %) traten während der Akutphase nur milde bis moderate Symptome auf.

Tab. 11: Schweregrad der Akutverläufe nach Häufigkeiten

Gruppe	Keine oder leichte Symptome	Milde oder moderate Symptome	Schwere Symptome
KON	6 (10,0 %)	47 (78,2 %)	7 (11,7 %)
INT	2 (3,4 %)	50 (86,2 %)	6 (10,3 %)

Zum Zeitpunkt des Vorscreenings lagen $6,8 \pm 3,0$ postakute Symptome (KON: $6,9 \pm 3,2$; INT: $6,8 \pm 2,7$) vor, die nach der SARS-CoV-2-Infektion aufgetreten sind. Abb. 13 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Symptome. Alle 118 Probanden gaben an, aktuell unter Müdigkeit, Erschöpfung oder eingeschränkter Belastbarkeit zu leiden. Der Median des PCFS-Scores lag bei 2 (IQR: 1 - 2). In Tab. 12 werden die PCFS-Scores nach Häufigkeiten in KON und INT dargestellt.

Tab. 12: PCFS-Scores nach Häufigkeiten

Gruppe	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
KON	15 (25,0 %)	5 (8,3%)	28 (46,7 %)	12 (20,0 %)
INT	10 (17,2%)	3 (5,2 %)	33 (56,9 %)	12 (20,7 %)

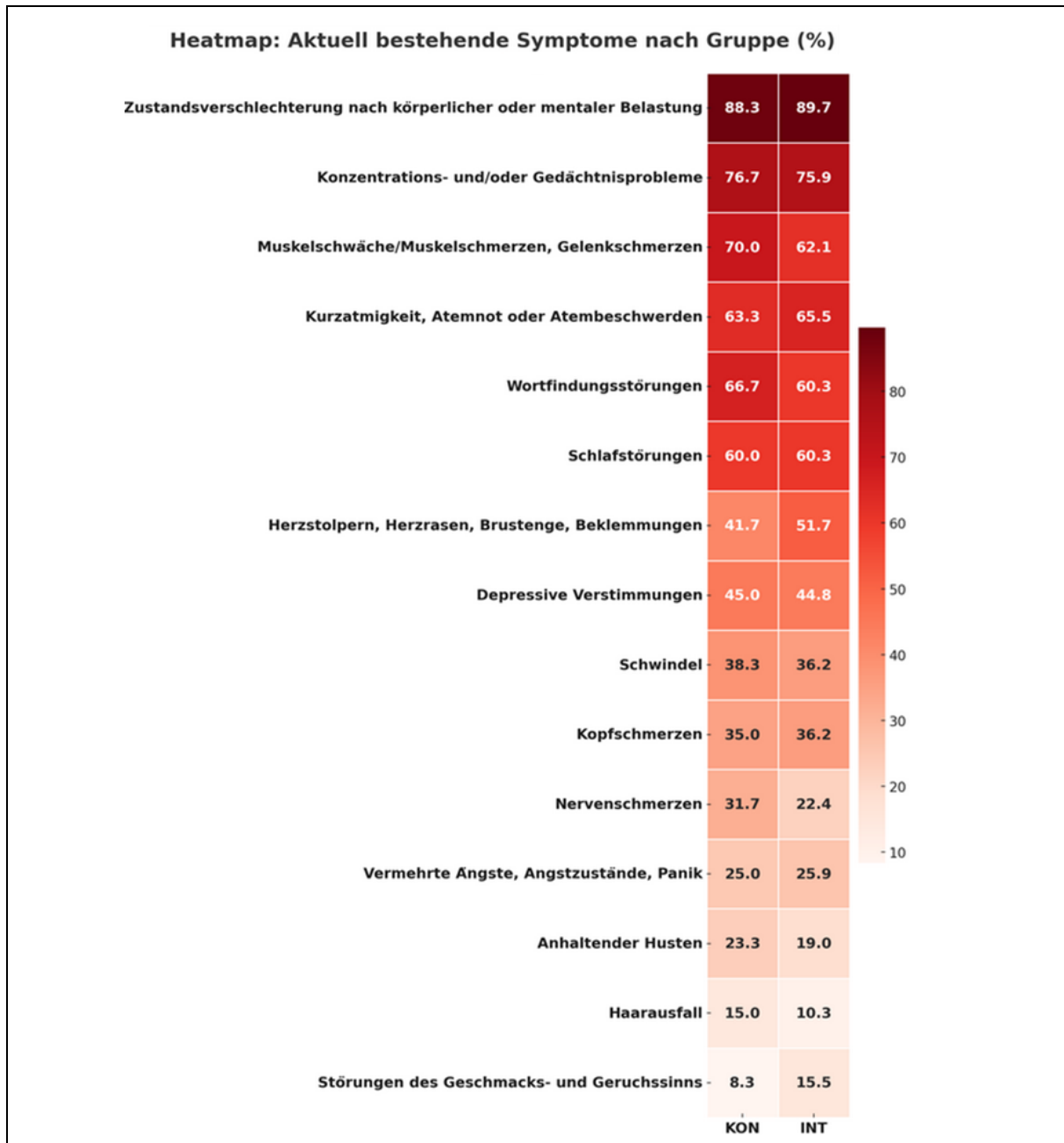


Abb. 13: Persistierende Symptome seit SARS-CoV-2-Infektion

5.3 Dropout und Adhärenz

In der Kontrollgruppe beendeten 25 Probanden (29,4 %) die Studie vorzeitig. Die Gründe für das vorzeitige Beenden wurden bei diesen Probanden nicht erfasst. Die Dropoutquote der Interventionsgruppe betrug 34,8 % (n = 31). Die Gründe für den Dropout werden in Abb. 11 dargestellt. Bei fünf Probanden aus der Interventionsgruppe konnten die Gründe für den Dropout nicht ermittelt werden (lost to follow up). Bei acht Personen traten gesundheitliche Probleme auf, die ein Fortsetzen der Intervention unmöglich machten. Hierbei handelte es sich um gastrointestinale Erkrankungen (n = 1), orthopädische Beschwerden (n = 4) sowie neurologisch-psychiatrische Symptome (n = 3).

In einer Einrichtung wurden die Daten nicht korrekt übermittelt, sodass es zum Verlust von fünf Datensätzen in der Interventionsgruppe kam. Eine Verschlechterung der Fatigue führte bei zwei Probanden der Interventionsgruppe zum Studienabbruch. Diese Probanden absolvierten drei bzw. sechs Trainingseinheiten, bevor die Studie abgebrochen wurde. Beide Probanden gaben an, dass ihr Zustand nach Abbruch der Studie wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrte.

Die durchschnittliche Trainingshäufigkeit zwischen T0 und T1 lag bei $1,9 \pm 0,7$ Einheiten pro Woche. In Abb. 14 wird die Trainingshäufigkeit der einzelnen Probanden dargestellt.

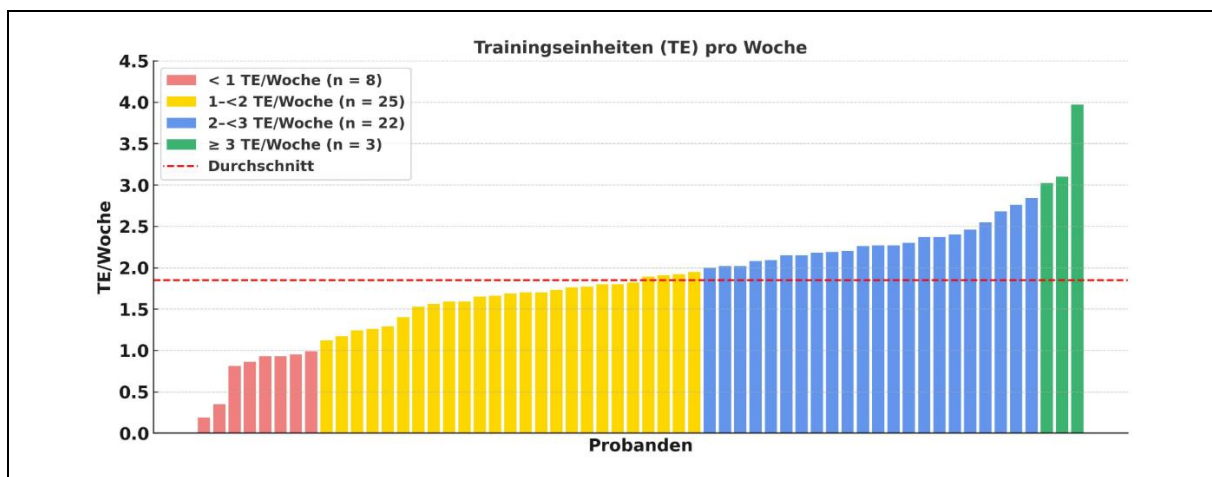


Abb. 14: Trainingshäufigkeit in INT

5.4 Digitale Datenerhebung

Im Rahmen der digitalen Datenübertragung kam es in mehreren Fällen zu fehlenden Werten (vgl. Anhang 2). Für diese Probanden wurden zwar die entsprechenden Messungen durchgeführt, allerdings wurden die Daten nicht korrekt übermittelt und konnten daher nicht in die Auswertung einbezogen werden.

5.5 Fatigue

Die Ergebnisse des FSS bei T0 lagen in KON bei $5,49 \pm 0,87$ und in INT bei $5,67 \pm 0,92$. Zu T1 lag der FSS in KON bei $5,29 \pm 1,07$ und in INT bei $4,51 \pm 1,42$. Daraus ergibt sich eine Veränderung von $-0,23 \pm 0,82$ ($p = 0,034$; $d = -0,23$) in KON und $-1,14 \pm 1,19$ ($p < 0,001$; $d = -0,89$) in INT. Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Reduktion des FSS ($b = -0,93$; 95%-KI $[-1,30; 0,56]$; $p < 0,001$). Die Hypothese H_1 wird angenommen.

In KON wiesen 23 Probanden (40 %) und in INT 6 Probanden (11 %) eine Verschlechterung des FSS bei T1 auf. Das relative Risiko für eine Verschlechterung der Fatigue beträgt 0,27 (95%-KI $[0,12; 0,61]$). Das bedeutet, dass die Probanden in INT ein um 73 % geringeres Risiko für eine Zustandsverschlechterung der Fatigue aufwiesen als die Probanden in KON. Das Risiko für eine klinisch relevante Fatigue ($FSS \geq 4$) am Studienende betrug in KON 88 % und in INT 65 %. Die berechnete Number Needed to Treat (NNT) liegt demnach bei 4,3 Probanden (95%-KI $[2,6; 13,2]$). Die Hypothese H_7 wird angenommen.

5.5.1 Fatigue Ratios

In KON betrug die **Fatigue Ratio 1** bei T0 $1,22 \pm 0,16$ und bei T1 $1,21 \pm 0,17$ ($-0,01 \pm 0,14$; $p = 0,667$; $d = -0,05$). In INT war sie bei T0 $1,18 \pm 0,11$ und bei T1 $1,15 \pm 0,08$ ($-0,04 \pm 0,12$; $p = 0,039$; $d = -0,38$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der beiden Gruppen über die Zeit festgestellt werden ($p = 0,276$). Die Hypothese $H_{2,1}$ wird abgelehnt.

Die **Fatigue Ratio 2** betrug in KON bei T0 $1,19 \pm 0,17$ und bei T1 $1,21 \pm 0,15$ ($0,01 \pm 0,18$; $p = 0,789$; $d = 0,04$). In INT betrug die Fatigue Ratio 2 bei T0 $1,19 \pm 0,13$ und bei T1 $1,15 \pm 0,08$ ($-0,04 \pm 0,11$; $p = 0,019$; $d = -0,32$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der beiden Gruppen über die Zeit festgestellt werden ($p = 0,085$). Die Hypothese $H_{2,2}$ wird abgelehnt.

5.5.2 Recovery Ratio

In KON betrug die Recovery Ratio bei T0 $0,96 \pm 0,17$ und bei T1 $0,95 \pm 0,12$ ($-0,01 \pm 0,16$; $p = 0,516$; $d = -0,09$). In INT betrug sie bei T0 $0,98 \pm 0,12$ und bei T1 $1,00 \pm 0,12$ ($0,03 \pm 0,14$; $p = 0,133$; $d = 0,26$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der beiden Gruppen über die Zeit festgestellt werden ($p = 0,191$). Die Hypothese $H_{2,3}$ wird abgelehnt.

5.6 Handgriffkraft

In KON betrug F_{mean} bei T0 $23,09 \pm 11,05$ kg und bei T1 $22,39 \pm 10,39$ kg ($-0,70 \pm 5,78$; $p = 0,351$; $d = -0,06$). In INT betrug F_{mean} bei T0 $24,59 \pm 9,59$ kg und bei T1 $26,69 \pm 10,07$ kg ($1,97$ kg, $p < 0,001$; $d = 0,19$). Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Verbesserung der F_{mean} ($b = 2,68$; 95%-KI $[0,93; 4,43]$; $p = 0,003$). Die Hypothese $H_{3,1}$ wird angenommen. Tab. 13 zeigt die Werte von F_{mean} unterteilt nach Gruppe und Geschlecht.

Tab. 13: F_{mean} zu T0 und T1 nach Gruppe und Geschlecht

Gruppe	Geschlecht	T0	T1
KON	Weiblich	$18,63 \pm 6,70$ kg	$18,36 \pm 7,10$ kg
	Männlich	$34,35 \pm 12,02$ kg	$32,57 \pm 10,58$ kg
INT	Weiblich	$19,49 \pm 5,22$ kg	$20,91 \pm 5,18$ kg
	Männlich	$34,27 \pm 8,50$ kg	$37,10 \pm 8,18$ kg

In KON war F_{max} bei T0 $29,10 \pm 13,35$ kg und bei T1 $27,54 \pm 11,48$ kg ($-1,56 \pm 7,85$; $p = 0,129$; $d = -0,12$). In INT betrug F_{max} bei T0 $30,23 \pm 10,37$ kg und bei T1 $31,74 \pm 11,45$ kg ($1,45$ kg; $p = 0,003$; $d = 0,13$). Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Verbesserung der F_{max} ($b = 3,02$; 95%-KI $[0,78; 5,26]$; $p = 0,008$). Die Hypothese $H_{3,2}$ wird angenommen. Tab. 14 zeigt die Werte von F_{max} unterteilt nach Gruppe und Geschlecht.

Tab. 14: F_{max} zu T0 und T1 nach Gruppe und Geschlecht

Gruppe	Geschlecht	T0	T1
KON	Weiblich	$23,25 \pm 6,70$ kg	$22,64 \pm 7,50$ kg
	Männlich	$43,89 \pm 14,65$ kg	$39,92 \pm 10,52$ kg
INT	Weiblich	$24,54 \pm 5,47$ kg	$25,16 \pm 5,90$ kg
	Männlich	$41,04 \pm 8,76$ kg	$43,58 \pm 9,25$ kg

5.7 Funktionelle Ausdauer

In KON betrugen die CST-Schritte bei T0 $166,40 \pm 76,04$ und bei T1 $161,42 \pm 76,54$ ($-3,56 \pm 58,70$; $p = 0,643$; $d = -0,05$). In INT waren sie bei T0 $159,42 \pm 75,72$ und bei T1 $183,22 \pm 71,21$ ($22,72 \pm 65,18$; $p = 0,013$; $d = 0,30$). Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Verbesserung der erreichten Schritte beim CST ($b = 27,13$; 95%-KI [4,28; 49,99]; $p = 0,020$). Die Hypothese H₄ wird angenommen.

5.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In KON betrug die psychische Dimension des SF-12 bei T0 $39,95 \pm 10,4$ und bei T1 $42,08 \pm 10,86$ ($2,18 \pm 8,57$; $p = 0,058$; $d = 0,20$). In INT lag die psychische Dimension bei T0 bei $41,62 \pm 10,89$ und bei T1 bei $47,86 \pm 10,15$ ($5,94 \pm 10,57$; $p < 0,001$; $d = 0,55$). Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Verbesserung der psychischen Dimension des SF-12 ($b = 3,91$; 95%-KI [0,37; 7,44]; $p = 0,031$). Die Hypothese H_{5.1} wird angenommen.

In KON betrug die körperliche Dimension des SF-12 bei T0 $34,79 \pm 7,88$ und bei T1 $35,31 \pm 9,72$ ($0,81 \pm 6,23$; $p = 0,324$; $d = 0,09$). In INT betrug der Wert der psychischen Dimension bei T0 $34,42 \pm 8,85$ und bei T1 $38,75 \pm 10,91$ ($4,33 \pm 9,71$; $p = 0,002$; $d = 0,42$). Im Vergleich zu KON zeigte INT eine signifikante Verbesserung der körperlichen Dimension des SF-12 ($b = 3,62$; 95%-KI [0,63; 6,61]; $p = 0,018$). Die Hypothese H_{5.2} wird angenommen.

5.9 Post-exertionelle Malaise

In KON betrug PEM bei T0 $2,39 \pm 0,68$ und bei T1 $2,23 \pm 0,76$ ($-0,19 \pm 0,65$; $p = 0,032$; $d = -0,26$). In INT war PEM bei T0 $2,42 \pm 0,75$ und bei T1 $2,02 \pm 0,85$ ($-0,41 \pm 0,69$; $p < 0,001$; $d = -0,50$). Abb. 15 zeigt die DSQ-PEM-Scores der Interventionsgruppe zu T0.

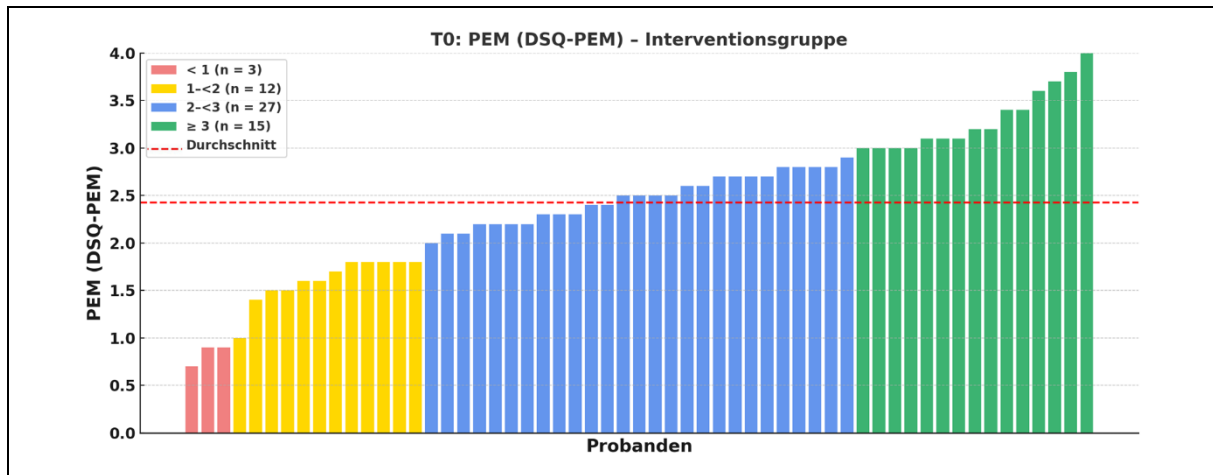


Abb. 15: DSQ-PEM-Scores zu Studienbeginn in INT

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der beiden Gruppen über die Zeit gefunden ($p = 0,065$). Die Hypothese H_6 wird abgelehnt.

Die explorative Analyse des Zusammenhangs zwischen dem DSQ-PEM-Score bei T0 und der Veränderung der Endpunkte der Trainingsintervention wies bei keiner der untersuchten Variablen statistische Signifikanz auf (vgl. Tab. 15).

Tab. 15: Zusammenhänge DSQ-PEM und Studienendpunkte

Variable	ρ (Spearman)	p -Wert	n
Δ Fatigue (FSS)	+0,093	0,498	56
ΔF_{\max}	-0,019	0,089	55
ΔF_{mean}	-0,032	0,819	55
Δ Fatigue Ratio 1	+0,067	0,638	52
Δ Fatigue Ratio 2	-0,187	0,180	53
Δ Recovery Ratio	-0,095	0,507	51
Δ CST	-0,267	0,053	56
Δ SF-12 Körp.	-0,073	0,597	55
Δ SF-12 Psych.	+0,060	0,662	56

6 Diskussion

Die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Durchführbarkeit individualisierter Trainingsinterventionen bei Personen mit Post-COVID-Syndrom und Fatigue ist begrenzt. Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, welche Effekte ein individualisiertes und symptomorientiertes Kraft- und Ausdauertraining bei Menschen mit Post-COVID-Syndrom auf Parameter der Fatigue, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, körperlichen Leistungsfähigkeit und Post-exertionellen Malaise hat.

Das individualisierte Training führte erwartungsgemäß zu einer Verbesserung der Fatigue, Handgriffkraft, funktionellen Ausdauer und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es konnte kein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Fatigue in der Trainingsgruppe festgestellt werden. Die Trainingsintervention hatte keinen Effekt auf die Post-exertionelle Malaise sowie die Fatigability. Zudem fand sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der PEM vor der Trainingsintervention und der Veränderung der Studienendpunkte.

6.1 Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus Personen, die die Diagnosekriterien der S1-Leitlinie Long/Post-COVID für PCS erfüllten und angaben, unter chronischer Fatigue zu leiden (DGP, 2024). In die finale Intention-to-treat-Auswertung wurden 118 Probanden (KON: $n = 60$, INT: $n = 58$) eingeschlossen.

6.1.1 Alter und Geschlecht

Das mittlere Alter der in der finalen Auswertung eingeschlossenen Personen lag bei $53,5 \pm 11,9$ Jahre. Der Anteil weiblicher Personen lag bei 69 %. Demnach entspricht die Geschlechterverteilung in der Stichprobe den Erkenntnissen aus anderen Studien, wonach Frauen häufiger von PCS betroffen sind als Männer (Appel et al., 2024; Gorenshtein et al., 2024; Subramanian et al., 2022). Nach Shah et al. (2025) ist das Risiko für PCS bei Frauen im Alter von 40 bis 54 Jahren höher als in anderen Gruppen. Eine kausale Erklärung für dieses Phänomen liegt aufgrund der unklaren Pathogenese bei PCS nicht vor. Allerdings ist bekannt, dass sowohl das Alter als auch das biologische Geschlecht Einfluss auf immunologische Prozesse haben, die möglicherweise in Bezug auf die Pathophysiologie des PCS relevant sind (Desai & Brinton, 2019; Martínez de Toda et al., 2023). Hamlin et al. (2024) haben Unterschiede in der immunologischen Reaktion auf die SARS-CoV-2-Infektion zwischen Männern

und Frauen gefunden, die auch im Zusammenhang mit persistierenden Symptomverläufen stehen. Aufgrund der repräsentativen Geschlechterverteilung sowie des mittleren Alters der untersuchten Stichprobe, weisen die Ergebnisse eine hohe Populationsvalidität auf.

6.1.2 Symptome

Der Großteil der eingeschlossenen Probanden ($n = 82$; 69,5 %) berichtete nur eine Infektion mit SARS-CoV-2. Die Aussagekraft dieser Daten ist jedoch stark limitiert, da Angaben zur Anzahl der Infektionen auch davon abhängen, wie regelmäßig die Probanden ihren Infektionsstatus überprüft haben. Bei dem überwiegenden Teil der Probanden lagen während der Akutphase der Infektion milde bis moderate Symptome (82,2 %) vor. Zwar zeigen auch Daten anderer Autoren, dass PCS häufig nach asymptomatischen bis milden Infektionen auftritt (Adler et al., 2022; Lemhöfer et al., 2023), allerdings muss insbesondere die relativ geringe Anzahl schwerer Akutverläufe (11,0 %) in dieser Stichprobe vor dem Hintergrund der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Einteilung der Schweregrade interpretiert werden. Da ein schwerer Akutverlauf (vgl. Tab. 4) auch häufig mit einem stationären Krankenhausaufenthalt einhergeht, sind Probanden mit schwerer COVID-19 in der untersuchten Stichprobe aufgrund des entsprechenden Ausschlusskriteriums vermutlich unterrepräsentiert. Obwohl das absolute Risiko für PCS nach schwerem Akutverlauf deutlich höher ist, ist aufgrund der insgesamt geringeren Anzahl schwerer COVID-19-Fälle, der Anteil von Personen mit PCS und mildem bis moderatem Akutverlauf am höchsten (Al-Aly et al., 2024). Insofern weist die untersuchte Stichprobe in Bezug auf die Gesamtpopulation eine hohe externe Validität auf.

Neben Fatigue stellen Zustandsverschlechterung nach körperlicher oder mentaler Belastung sowie Konzentrations- und/oder Gedächtnisprobleme und Muskelschwäche/Muskelschmerzen bzw. Gelenkschmerzen die häufigsten persistierenden Symptome dar. Zudem lag die Anzahl der seit der Infektion bestehenden Symptome bei $6,8 \pm 3,0$. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren, denen zufolge das PCS ein Erkrankungsbild mit breitem Symptomspektrum an unterschiedlichen Organsystemen darstellt (Subramanian et al., 2022; van Dijk et al., 2024).

Andere Untersuchungen stellten fest, dass etwa die Hälfte aller Personen mit PCS auch die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllt (Buntić et al., 2024; Cornelissen et al., 2024). Es erscheint daher plausibel, dass dies auch in der untersuchten Stichprobe der Fall ist. Der hohe Anteil (72,4 %) von Probanden mit mittlerer PEM (DSQ-PEM ≥ 2) unterstützt diese Annahme.

6.1.3 Dropouts und Adhärenz

Insgesamt haben 314 Personen am Vorscreening teilgenommen, von denen 69 Personen (21,2 %) die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Weiterhin zogen 21 Personen (6,7 %) ihre Teilnahme zurück. Die verbliebenen 224 Probanden wurden mittels stratifizierter Randomisierung einer der beiden Gruppen zugewiesen und erhielten die Einladung zur Studienteilnahme im nächstgelegenen Studienzentrum. Von den eingeschlossenen Personen haben 50 Individuen (22,3 %) nicht an T0 teilgenommen.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Rate der Dropouts nach Rekrutierung und vor Studienbeginn bei Trainingsstudien mit PCS-Betroffenen. Kerling et al. (2024) berichteten, dass 6,9 % der Probanden trotz Rekrutierung vor Studienbeginn die Teilnahme zurückzogen. In einer weiteren Trainingsstudie mit Betroffenen nach einer COVID-19-Erkrankung lag die Quote hingegen bei 17,3 % (Araújo et al., 2023). In einer Untersuchung von Betschart et al. (2021) nahmen 64 % der Personen, die wegen COVID-19 hospitalisiert waren und nach Entlassung zu einer ambulanten Trainingsintervention eingeladen wurden, nicht an dem Programm teil. Eine mögliche Erklärung für die Nicht-Teilnahme trotz Rekrutierung ist in der organisatorischen Hürde zu sehen, die der Besuch in einer ambulanten Fitness- und Gesundheitseinrichtung im Gegensatz zu einem stationären Therapiekonzept für die Teilnehmer darstellte. Obwohl die Teilnehmer der nächsten Einrichtung zu ihrem Wohnort zugewiesen wurden, stellte der Fahrtweg zum Training möglicherweise eine Barriere dar. Zudem ist bei ambulanten Interventionen auch die Integration der Trainingseinheiten in den Alltag eine Herausforderung, aufgrund derer einige Personen die Möglichkeit zur Studienteilnahme möglicherweise nicht genutzt haben. Fehlende Zeit sowie Schwierigkeiten beim örtlichen Zugang zu Trainingsangeboten werden auch bei anderen Erkrankungen als häufigste Barrieren zur Aufrechterhaltung körperlicher Aktivität festgestellt (Brown, Abdelmessih, Rogers & Pekmezi, 2025).

Diese Aspekte müssen auch im Kontext einer möglicherweise niedrigen Nutzenerwartung und Bedenken gegenüber körperlicher Aktivierung auf Seiten der eingeschlossenen Probanden gesehen werden. In einer Befragung von 477 PCS-Betroffenen gaben 75 % der Befragten an, dass körperliche Aktivierung zu einer Zustandsverschlechterung führte (Wright et al., 2022). Ein großer Teil der Befragten gab zudem an, unterschiedliche Informationen zur Durchführung körperlicher Aktivität bei PCS erhalten zu haben. Auch in qualitativen Erhebungen wird häufig von negativen Erfahrungen bei undifferenzierter Anleitung zur körperlichen Aktivität berichtet (Hammer et al., 2024; Hammer et al., 2025). Diese Daten weisen darauf hin, dass Teilnehmer dieser Studie möglicherweise in der Vergangenheit bereits negative Erfahrungen mit den Auswirkungen körperlicher Aktivität gemacht haben und daher trotz initialer Bereitschaft zur Studienteilnahme aufgrund geringer Nutzenerwartung oder bestehender Bedenken letztlich nicht an der Intervention teilnahmen. Studien zur Adhärenz bei chronisch Kranken zeigen zudem,

dass diese mit Dauer der Erkrankung abnimmt (van Dulmen et al., 2007). Angesichts der langen Zeiträume zwischen Infektion und Studienteilnahme nahm die Therapiemotivation im Zuge der langen Krankheitsverläufe möglicherweise ab. Betroffene sollten daher möglichst früh über die positiven Effekte individualisierter und symptomorientierter Bewegung informiert werden und über barrierearme Angebote Zugang zu entsprechenden Trainingsangeboten erhalten.

Nach der Eingangsuntersuchung T0 haben 29,4 % (n = 25) der Teilnehmer in der Kontrollgruppe und 34,8 % (n = 31) in der Interventionsgruppe vor T1 die Studie beendet. Monte et al. (2025) analysierten 23 Trainingsstudien mit PCS-Betroffenen und stellten eine mittlere Dropoutrate von 14 % fest. Obwohl die Dropoutrate demnach über dem zu erwartenden Ausmaß liegt, finden sich in der Literatur auch vergleichbare Trainingsinterventionen mit PCS-Betroffenen, die ebenfalls höhere Dropoutraten berichten. So brachen in einer Studie zu einer zwölfwöchigen ambulanten Trainingsintervention 36,6 % der Probanden die Studie frühzeitig ab (Araújo et al., 2023). Sick et al. (2024) berichteten eine Abbruchquote von 39,1 % für körperliches Training in kommerziellen Fittnesseinrichtungen. Eine mögliche Erklärung für die relativ hohen Abbruchquote liegt demnach in der ambulanten Durchführung der Trainingsintervention und den somit im Vergleich zu stationären Interventionen bereits erwähnten höheren organisatorischen Barrieren. Ein weiterer möglicher Faktor mit Einfluss auf die Dropoutrate ist die nicht durchgehende Supervision durch Trainer. Zwar führten die Probanden regelmäßige Termine gemeinsam mit einem Trainer durch, allerdings waren die meisten Einheiten nicht unter direkter Supervision. Obwohl dies einen ökonomischen Betreuungsansatz darstellt, kann geringer Kontakt mit betreuendem Personal die Compliance negativ beeinflussen. So zeigen auch Trainingsstudien mit Krebspatienten, dass Interventionen ohne Supervision höhere Dropoutraten aufweisen (Western et al., 2024). Obwohl die Probanden der Kontrollgruppe nach T1 ebenfalls die Intervention absolvieren konnten, führte die Warteperiode ohne aktive Studienteilnahme möglicherweise ebenfalls zu Studienabbrüchen (Steins Bisschop et al., 2015). Bei der Interpretation der experimentellen Mortalität muss berücksichtigt werden, dass die Abbruchquoten zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbar sind. Werden die fünf Probanden der Interventionsgruppe, die die Intervention zwar beendeten, aber deren Daten aufgrund von Übertragungsfehlern verloren gingen, nicht zu den Dropouts gezählt, sind die Raten zwischen KON (25 von 85 Probanden; 29,4 %) und INT (26 von 89 Probanden; 29,2 %) nahezu identisch. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Dropoutraten keinen negativen Einfluss auf die interne Validität der Untersuchung haben. Außerdem deuten die Daten zu den Dropouts darauf hin, dass ein Studienabbruch häufiger mit Begleitumständen der Studienteilnahme (z. B. Zeit, geringe Supervision, Warteperiode) und nicht direkt mit dem Training in Zusammenhang stand. Die in der Interventionsgruppe genannten Abbruchgründe zeigen,

dass zwar bei acht Personen gesundheitliche Probleme zum Studienabbruch führten, die angegebenen Beschwerden lassen in diesen Fällen jedoch nicht zwangsläufig auf das Training als deren Ursache schließen.

Als häufigster Grund für den Studienabbruch wurde fehlende Zeit genannt. Zeitmangel gilt als einer der prävalentesten Gründe für geringe körperliche Aktivität und Trainingsaktivitäten in der Bevölkerung (Koh et al., 2022; M. Felicia, Abigail, Austin J. & David J., 2022). Die erhobenen Daten unterstreichen, dass der Abbau von zeitlichen und organisatorischen Hürden eine wichtige Maßnahme darstellt, um Abbruchraten bei Trainingsinterventionen mit PCS-Betroffenen zu reduzieren. Telerehabilitation in Form von Videoanleitungen oder mobilen Apps stellt in diesem Zusammenhang eine mögliche Ergänzung zum Training in Fitness- und Gesundheitseinrichtungen dar. Espinoza-Bravo et al. (2023) stellten nach einer achtwöchigen Telerehabilitation in Form von funktionellem Training und Ausdauertraining unter anderem eine Reduktion der Fatigue fest und belegen so die Effektivität von digital-gestützten Trainingsinterventionen.

Die durchschnittliche wöchentliche Trainingshäufigkeit lag bei $1,9 \pm 0,7$ Einheiten und somit nicht im Bereich der vorgegebenen zwei bis drei wöchentlichen Einheiten. Zwei oder mehr Einheiten pro Woche konnten von 25 Probanden (43,1 %) absolviert werden (vgl. Abb. 14). Diese Daten zeigen, dass der Großteil der Probanden die empfohlene Trainingshäufigkeit nicht durchgängig eingehalten hat. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer Trainingsstudie an PCS-Patienten von Kieffer et al. (2024). Obwohl die Autoren ebenfalls zwei bis drei Einheiten pro Woche vorgaben, wurde diese Vorgabe nur von 26,8 % der Probanden realisiert. Dennoch stellten sich auch in dieser Untersuchung positive Effekte auf die Fatigue und körperliche Leistungsfähigkeit ein. In der S1-Leitlinie Long/Post-COVID wird an drei bis fünf Tagen pro Woche ein Ausdauertraining in Kombination mit einem zwei Mal pro Woche stattfindendem Krafttraining empfohlen (DGP, 2024, S. 67). Die vorliegenden Erkenntnisse deuten jedoch darauf, dass eine empfohlene Trainingshäufigkeit von zwei bis drei Einheiten kombinierten Trainings ausreichend ist, um eine Verbesserung der PCS-Symptomatik zu erzielen. Der Einfluss der Trainingshäufigkeit war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und daher können auch keine Schlussfolgerungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung gezogen werden. Da der Großteil der Probanden jedoch weniger als zwei Einheiten pro Woche absolvierte und die untersuchten Endpunkte Fatigue, HRQoL und körperliche Leistungsfähigkeit dennoch positive Effekte aufwiesen, erscheint die Intervention auch bei einer Unterschreitung der vorgegebenen Häufigkeit wirksam zu sein. Zudem haben selbst geringe Trainingsumfänge von weniger als 60 Minuten pro Woche nachweislich positive gesundheitliche Effekte (Zhao, Veeranki, Li, Steffen & Xi, 2019). Zwar weist der allgemeine gesundheitliche Nutzen körperlichen Trainings einen positiven Zusammenhang mit dem Trainingsumfang auf (Moore et al., 2012), allerdings

scheint angesichts des Risikos einer belastungsinduzierten Zustandsverschlechterung beim PCS bei diesen Personen eine geringere Trainingsdosis zu Beginn der Trainingsintervention sinnvoll. Ergebnisse von Studien mit vergleichsweise hohen Belastungsumfängen von beispielsweise 150 Minuten pro Woche weisen zudem daraufhin, dass zu hohe Trainingsumfänge einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit haben (Kerling et al., 2024). In der klinischen Praxis kann Betroffenen daher in ambulanten Settings eine Trainingshäufigkeit von zwei bis drei Einheiten pro Woche empfohlen werden, allerdings sollten sie im Rahmen einer individualisierten und symptomorientierten Belastungssteuerung darüber aufgeklärt werden, dass diese Empfehlung auch individuell angepasst werden kann.

6.2 Fatigue und Fatigability

Die Probanden der Trainingsgruppe wiesen eine signifikant größere Reduktion der Fatigue als die Kontrollgruppe auf der FSS auf. Die Fatigue in der Trainingsgruppe nahm um $1,14 \pm 1,19$ ab und lag am Ende der Intervention bei $4,51 \pm 1,42$. Die Effektstärke ($d = -0,89$) weist auf eine hohe Wirksamkeit der Intervention hin. Obwohl in der Literatur für Patienten mit PCS keine Grenzwerte zu kleinsten klinisch relevanten Veränderungen der FSS vorliegen, zeigen die Daten zu anderen Erkrankungen (z. B. MS), dass bei diesem Instrument auch Werte unter 0,5 klinisch relevant sein können (Nordin, Taft, Lundgren-Nilsson & Dencker, 2016). Die gefundenen Effekte sind zudem in Übereinstimmung mit den Erkenntnissen anderer Trainingsstudien. Jimeno-Almazán und Franco-López et al. (2022) führten eine achtwöchige Trainingsintervention bestehend aus CT an einer Kohorte aus PCS-Betroffenen mit mildem Akutverlauf durch und stellten eine Reduktion von 5,0 auf 3,4 auf der FSS fest. Sick et al. (2024) verglichen die Effektivität von CT mit denen von Ausdauertraining und einer passiven Kontrollgruppe im Rahmen einer zwölfwöchigen Intervention. Die Fatigue reduzierte sich im gleichen Ausmaß durch Ausdauertraining (FSS: -0,9) sowie das CT (FSS: -0,8) und blieb unverändert in der Kontrollgruppe. Kerling et al. (2024) konnten nach einer dreimonatigen Trainingsintervention hingegen keine Verbesserung der Fatigue feststellen. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Intervention mit dem Ziel eines wöchentlichen Trainingsumfangs von 150 Minuten moderater Aktivität vorgegeben. Zudem bestanden die Trainingspläne unter anderem aus einer wöchentlichen Einheit mit hoher Intensität. Außerdem fand das Training im eigenen Zuhause und nicht unter Aufsicht statt. Bewegungsempfehlungen von 150 Minuten aerober körperlicher Aktivität wie in der Studie von Kerling et al. (2024) werden von der WHO auch für zahlreiche andere chronische Erkrankungen empfohlen (WHO, 2020). Allerdings zeigen die vorliegenden

Erkenntnisse, dass bei PCS starre Belastungsempfehlungen nicht effektiv sind und stattdessen eine individualisierte und symptomorientierte Trainingssteuerung mit flexiblen Vorgaben zu Belastungsumfang und -intensität angewandt werden sollte.

Neben der Verbesserung der Fatigue im Gruppenvergleich weist auch die Analyse des Risikos einer klinisch relevanten Fatigue ($FSS \geq 4$) auf eine Überlegenheit der Trainingsintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe hin (65 % vs. 88 %). Weiterhin verschlechterte sich durch die Trainingsintervention bei 11 % der Probanden die Fatigue, wohingegen es in der Kontrollgruppe bei 40 % zu einer Verschlechterung der Fatigue kam. Dies sind relevante Ergebnisse, da sie belegen, dass individualisiertes und symptomorientiertes Training bei PCS eine risikoarme Intervention darstellt.

Daten einer Längsschnittstudie zeigen, dass Fatigue bei PCS häufig über längere Zeiträume besteht und etwa die Hälfte der Betroffenen zwei Jahre nach der Infektion noch unter Fatigue leidet (Hartung et al., 2024). Obwohl bisher noch keine kausalen Therapieverfahren vorliegen, werden mehrere potenzielle Therapien untersucht (z. B. Immunadsorption, hyperbare Sauerstofftherapie) und in der Praxis zum Teil experimentell angewandt. Ivlev et al. (2025) weisen in ihrer Übersichtsarbeit zu Interventionen bei PCS jedoch darauf hin, dass bisher für nur wenige Verfahren Wirksamkeitsbelege nach wissenschaftlichen Gütekriterien vorliegen. Vor dem Hintergrund des erheblichen Anteiles chronischer Symptomverläufe sowie dem Mangel an alternativen Behandlungsverfahren, wird der besondere klinische Nutzen von individualisiertem und symptomorientiertem Training zur Reduktion der Fatigue deutlich.

Neben den Effekten auf die Fatigue wurden auch Parameter der Fatigability untersucht. Hierfür wurden mittels doppelter Handkraftmessung die objektive Fatigability innerhalb einer Messreihe (Fatigue Ratio) sowie die Erholungsfähigkeit zwischen zwei Messreihen (Recovery Ratio) untersucht. Es wurden keine Effekte auf die Variablen der Fatigability gefunden. Die Bedeutung der Fatigability im Kontext differenzierter Fatiguediagnostiken wird von mehreren Autoren betont (Enoka et al., 2021; Millet et al., 2023). Dennoch findet sich in der wissenschaftlichen Literatur keine Trainingsstudie, in der Fatigability als Endpunkt untersucht wurde. Somit handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste Untersuchung von Trainingseffekten auf Parameter der Fatigability. Die wiederholte Handgriffkraftmessung als Verfahren zur Objektivierung der Fatigability wurde auch in anderen Studien mit PCS- und ME/CFS-Betroffenen eingesetzt. So weisen Personen mit ME/CFS im Vergleich zu gesunden Personen höhere Fatigue Ratios auf (Jäkel et al., 2021). Zudem wurde in der Studie festgestellt, dass sich gesunde Personen zwischen der ersten und zweiten Messreihe vollständig erholen (Recovery Ratio ≈ 1), wohingegen bei ME/CFS eine anhaltende Ermüdung nachweisbar ist (Recovery Ratio < 1). Legler et al. (2023) stellten fest, dass Personen mit ME/CFS höhere Werte der Fatigue Ratios und somit eine höhere Ermüdbarkeit als PCS-Betroffene aufwiesen.

Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben von Trainingseffekten auf die Fatigability in der vorliegenden Arbeit ist, dass die Werte der Stichprobe bei Studienbeginn keinen pathologischen Wert aufweisen. So liegen die Werte der Recovery Ratio bei T0 zwar im Mittel unterhalb von 1 (KON: 0,96; INT: 0,98) jedoch nicht unterhalb der von Legler et al. (2023) vorgeschlagenen pathologischen Grenzwerte von $< 0,914$ (20 bis 39 Jahre) bzw. $< 0,9003$ (40 bis 59 Jahre). Obwohl die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Ergebnissen aufgrund der Alterseinteilung und Unterschieden in den Stichproben limitiert ist, ist es möglich, dass in der vorliegenden Untersuchung die Werte der Recovery Ratio nicht im pathologischen Bereich lagen. Ob die Fatigue Ratios zu Studienbeginn außerhalb des Normbereichs lagen, kann aufgrund fehlender Referenzwerte somit nicht eindeutig beurteilt werden. Fietsam et al. (2023) stellten jedoch beim Vergleich von PCS-Betroffenen und einer gesunden Kontrollgruppe fest, dass sich mittels Fragebögen bei Personen mit PCS zwar hohe Fatigue-Werte und subjektive Fatigability erheben ließen, jedoch bei der objektiven Fatigability mittels Krafttestung keine Unterschiede zu gesunden Personen festgestellt wurden. Die Ergebnisse von Fietsam et al. stützen daher die Schlussfolgerung, dass Fatigue Ratios und Recovery Ratio in der untersuchten Stichprobe möglicherweise im Normbereich lagen und daher keine signifikante Veränderung beobachtet wurde. In zukünftigen Studien sollten bei Erhebungen der Fatigability daher analog zu den Untersuchungen von Jäkel et al. Referenzwerte einer gesunden Kontrollgruppe erhoben werden.

6.3 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde durch die Messung der maximalen sowie durchschnittlichen Handgriffkraft und dem Chester Step Test operationalisiert.

6.3.1 Handgriffkraft

Die Interventionsgruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen Handgriffkraft von 8,0 % (1,97 kg) und der maximalen Handgriffkraft von 4,8 % (1,45 kg) auf. Für beide Variablen wurde eine geringe Effektstärke ermittelt. Der Vergleich mit Referenzwerten anderer Autoren zeigt, dass in der untersuchten Stichprobe zu Studienbeginn niedrige Werte vorlagen. So liegen die Mittelwerte in KON (Frauen: 18,63 kg; Männer: 34,35 kg) und INT (Frauen: 19,49 kg; Männer: 34,27 kg) unterhalb der von Steiber (2016) angegebenen Grenzwerte für Frauen (22,3 bis 29,7 kg) und Männer (37,4 bis 45,5 kg) im Alter zwischen 50 und 54 Jahren. Diese Daten bestätigen, dass bei PCS-Betroffenen eine reduzierte Muskelkraft besteht. Die Werte der Handgriffkraft sind nicht nur mit dem Symptomverlauf

des PCS assoziiert, sondern weisen auch einen starken Zusammenhang mit dem allgemeinen gesundheitlichen Risiko auf und sind daher relevante klinische Endpunkte (Paffrath et al., 2024; Vaishya et al., 2024). So geht eine Reduktion der Handgriffkraft um 5 kg mit einem 16 % höheren Sterblichkeitsrisiko und einem 21 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher (Wu, Wang, Liu & Zhang, 2017).

Jimeno-Almazán und Franco-López et al. (2022) fanden nach einer achtwöchigen Intervention zwar Effekte auf die erbrachte Leistung bei Kraftübungen wie dem Bankdrücken, stellten jedoch keine Veränderung der Handgriffkraft fest. Auch Sick et al. (2024) fanden zwar positive Effekte nach Ausdauertraining und CT auf die Leistung bei der Übung Beinpresse, jedoch nicht bei der Handgriffkraft. In beiden Studien wurden trainingsinduzierte Effekte auf weitere PCS-Symptome (z. B. Fatigue) gefunden. Das Krafttrainingsprogramm bestand in den zitierten Studien aus jeweils vier Übungen und zwei bzw. drei Trainingssätzen. In der durchgeführten Intervention wurden hingegen acht Übungen mit jeweils zwei Sätzen absolviert. Es erscheint daher plausibel, dass für Verbesserungen der Handgriffkraft höhere Trainingsumfänge als bei Sick et al. und Jimeno-Almazán und Franco-López et al. notwendig sind. In einer weiteren kontrollierten Trainingsstudie zeigten sich nach acht Wochen individualisiertem Training zwar Verbesserungen von 8 % in der Trainingsgruppe, die jedoch im Vergleich zu den Veränderungen der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant waren (Chowdhury et al., 2024). Allerdings konnte auch in dieser Studie eine signifikante Leistungssteigerung für bestimmte Krafttrainingsübungen festgestellt werden. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Handgriffkraft mit der allgemeinen Muskelkraft korreliert (Bohannon, 2019). In Interventionsstudien mit kleineren Stichproben lässt sich dieser Zusammenhang jedoch vermutlich nicht konstant beobachten, da krafttrainingsinduzierte Effekte auf die Handgriffkraft auch von der Übungsauswahl (z. B. Verhältnis Oberkörper- vs. Unterkörperübungen) abhängen. Die Handgriffkraftmessung ist aufgrund ihrer Standardisierbarkeit und Vergleichbarkeit mit Referenzwerten ein aussagekräftiges diagnostisches Instrument. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt jedoch, dass eine ergänzende Evaluation durch apparative Krafttests (z. B. Mehrwiederholungsmaximum) sinnvoll ist, um Krafttrainingseffekte differenzierter zu erfassen. Die valide Durchführung entsprechender apparativer Krafttests setzt den Einsatz standardisierter Trainingsgeräte voraus, was jedoch im Kontext einer Multicenter-Studie aufgrund der variierenden Ausstattung der Studienzentren nur eingeschränkt realisierbar ist.

Obwohl sich nach der zehnwöchigen Intervention nur Verbesserungen der Handgriffkraft mit geringer Effektstärke feststellen ließen, stellen die Zuwächse der Handgriffkraft dennoch einen Beleg für die Effektivität des individualisierten Steuerungsansatzes mit Durchführung von Intrasatz-Pausen dar. Zudem sind die in der Interventionsgruppe beobachteten Zuwächse der maximalen Handgriffkraft (4,8 %) vergleichbar mit den Ergebnissen einer Krafttrainingsinter-

vention bei gesunden Frauen (54 ± 3 Jahre) und Brustkrebsüberlebenden (52 ± 5 Jahre) (Artigas-Arias et al., 2024). In dieser Untersuchung wurden nach zwölf Wochen Krafttraining Steigerungen von 5,2 % bei gesunden Frauen und 4,5 % bei Frauen nach Brustkrebs gefunden. Dies deutet sowohl auf eine effektive Trainingsgestaltung der vorliegenden Untersuchung als auch auf eine generell gute Trainierbarkeit von PCS-Betroffenen hin. Colas et al. (2023) fanden keinen Unterschied zwischen der Steigerung der Handkraft zwischen Patienten mit PCS, koronarer Herzkrankheit und Fibromyalgie nach vierwöchiger Trainingsintervention. Dies bestätigt ebenfalls die generell gute Trainierbarkeit von Personen mit PCS.

6.3.2 Ausdauerleistungsfähigkeit

In INT führte das Training im Vergleich zu KON zu einer signifikanten Steigerung der Schritte im CST um 14,3 % (22,72 Schritte). Bei KON kam es zu keiner Veränderung der erreichten Schritte zwischen T0 und T1. Sevillano-Castaño et al. (2023) stellten fest, dass die kleinste nachweisbare Veränderung, die über den Messfehler hinausgeht, bei PCS-Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% bei 20,15 Schritten liegt. Trotz der geringen Effektstärke ($d = 0,30$), weist die Veränderung auf eine bedeutsame Verbesserung der funktionellen Ausdauer hin. In Trainingsstudien mit PCS-Betroffenen wurde der CST bisher noch nicht eingesetzt, weshalb der direkte Vergleich mit anderen Trainingsinterventionen nicht möglich ist. Jimeno-Almazán und Franco-López et al. (2022) setzten einen submaximalen Fahrradergometertest ein und stellten eine signifikante Verbesserung nach dem individualisierten Training fest. Kieffer et al. (2024) testeten die maximal erbrachte Leistung während eines fünfzehnmütigen Ergometertests. Das individualisierte Trainingsprogramm führte in dieser Studie zu einer Erhöhung der Leistungsfähigkeit, die zudem einen statistischen Zusammenhang mit der Fatigue aufwies. Auch andere Studien stellten eine Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Fatigue fest (Beyer et al., 2023; Jimeno-Almazán, Martínez-Cava et al., 2022).

Da es sich beim CST um einen funktionellen Test der Leistungsfähigkeit mit hohem Bezug zu Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Treppensteigen) handelt, lassen die Ergebnisse auch auf eine erhöhte Belastbarkeit im Alltag schließen. Die Erhöhung der Belastbarkeit im Alltag ist bei PCS von hoher klinischer Relevanz, da Alltagsaktivitäten bei Betroffenen mit einer erhöhten Anstrengung verbunden sind und die Alltagsbelastbarkeit zudem mit Fatigue und HRQoL im Zusammenhang steht (Hernández-Hernández et al., 2025). Eine Stabilisierung bzw. Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist demnach ein elementares Behandlungsziel bei PCS. Die Ergebnisse zeigen, dass individualisiertes Training eine wichtige Funktion bei der Verbesserung des funktionellen Status einnimmt. Durch eine Verbesserung der

körperlichen Leistungsfähigkeit kann auch eine weitere Zustandsverschlechterung in Folge sekundärer Dekonditionierung entgegen gewirkt werden (Lippi et al., 2024).

6.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Trainingsintervention führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer größeren Verbesserung der psychischen und körperlichen Dimension des SF-12. Die Ausgangswerte der psychischen (KON: 39,95; INT: 41,62) und körperlichen (KON: 34,79; INT: 38,75) Dimensionen zeigen eine deutlich herabgesetzte HRQoL in der Stichprobe. In INT verbesserten sich die Werte der psychischen Skala um 14,3 % (KON: 5,5 %) und der körperlichen Skala um 12,6 % (KON: 2,3 %). Jimeno-Almazán et al. (2023) fanden nach acht Wochen individualisiertem CT bzw. CT in Kombination mit Atemtherapie nur Effekte auf die körperliche HRQoL (36,96 % bzw. 13,89 %). In einer weiteren achtwöchigen Trainingsstudie wurden Verbesserungen der körperlichen Dimension um 33,89 % gefunden (Jimeno-Almazán, Franco-López et al., 2022). Im Gegensatz dazu hatte die dreimonatige Trainingsintervention bei Kerling et al. (2024) keinen Effekt auf die HRQoL. Mögliche Gründe für das Ausbleiben von Trainingseffekten in der genannten Studie liegen unter anderem in dem hohen Trainingsumfang in dieser Trainingsintervention (vgl. Kapitel 6.2). Der Vergleich mit diesen Studien zeigt, dass nach individualisiertem Training positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erwarten sind. Im Unterschied zu den zitierten Studien wurden in der vorliegenden Arbeit auch Effekte auf die psychische Dimension gefunden. Zudem sind die prozentualen Veränderungen in dieser Untersuchung geringer als in den Vergleichsstudien. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede liegt in der Auswahl der Stichproben. Bei Jimeno-Almazán et al. (2023) und Jimeno-Almazán und Franco-López et al. (2022) war chronische Fatigue kein Einschlusskriterium. Zudem machten die Autoren keine Angaben zur PEM. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit sahen die Trainingsinterventionen in den beiden Studien auch eine Progression der Belastung im Studienverlauf vor.

Es lässt sich festhalten, dass die Effekte auf die HRQoL den hohen therapeutischen Nutzen der Trainingsintervention belegen. Dies muss auch vor dem Hintergrund der häufig langfristig reduzierten HRQoL bei PCS gesehen werden (Naik et al., 2024). Weiterhin sind die beobachteten Effekte ein Indikator für die vielfältigen gesundheitlichen Auswirkungen individualisierten Trainings. Wie Hernández-Hernández et al. (2025) zeigen konnten, steht die körperliche HRQoL auch im Zusammenhang mit dem Anstrengungsempfinden während Alltagsaktivitäten.

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine trainingsinduzierte Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die damit einhergehende Steigerung der Belastbarkeit in der untersuchten Stichprobe zur Verbesserung der HRQoL geführt hat.

6.5 Post-exertionelle Malaise

PEM wurde mittels DSQ-PEM operationalisiert. Es konnte kein Trainingseffekt auf die PEM festgestellt werden. Innerhalb beider Gruppen verbesserte sich die PEM jedoch signifikant um -0,19 in KON und -0,41 in INT. Nach aktuellem Stand der Literatur ist die durchgeführte Untersuchung die erste randomisierte kontrollierte Studie, die Trainingseffekte auf PEM untersucht (Saunders et al., 2025). Insofern sind die gewonnenen Erkenntnisse von hoher wissenschaftlicher Bedeutung. Trainingseffekte auf die PEM sollten in weiteren Studien überprüft werden. Trotz eines fehlenden Interaktionseffektes deuten die Effektstärken auf einen größeren Effekt in der Trainingsgruppe hin. Eine daraus ableitbare Hypothese ist, dass eine trainingsbedingte Reduktion der PEM möglicherweise erst nach längeren Interventionszeiträumen signifikant wird. Um diese Annahme zu prüfen, sollten künftige Studien den eingesetzten Trainingsansatz über einen verlängerten Zeitraum hinweg anwenden und evaluieren.

Zur Überprüfung, ob der DSQ-PEM indikativ für den Effekt der Trainingsintervention ist, wurde zudem eine explorative Zusammenhangsanalyse des PEM-Scores bei T0 mit der Veränderung der abhängigen Variablen durchgeführt. Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Daher kann geschlossen werden, dass der DSQ-PEM kein geeignetes Instrument ist, um die Effekte eines individualisierten Trainingsprogramms zu prognostizieren.

Die Daten zur PEM liefern wichtige Erkenntnisse im Kontext der Frage, wie hoch das Risiko einer trainingsinduzierten Zustandsverschlechterung aufgrund von PEM bei PCS-Betroffenen ist. Mithilfe des DSQ-PEM konnten die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt werden, die eine hohe Prävalenz von PEM beim PCS zeigen (Cornelissen et al., 2024; Jamal et al., 2024). So lag die durchschnittliche PEM zu Studienbeginn in KON bei 2,39 und INT bei 2,42. In INT lag der Anteil an Probanden mit einer PEM zwischen 2 und 3 bei 47 % und der Anteil mit einem Score von über 3 bei 26 %. Entgegen der These, dass das Vorliegen von DSQ-PEM > 2 eine Kontraindikation für körperliches Training darstellt (Gloeckl et al., 2024), zeigten sich zu T1 signifikante Trainingseffekte auf die Hauptzielparameter. Weiterhin kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der PEM. Daraus lässt sich schließen, dass entgegen der Empfehlung von Gloeckl et al. (2024) auch bei DSQ-PEM > 2 individualisierte und symptom-

orientierte Trainingsinterventionen sicher und effektiv sind. Die Daten deuten außerdem daraufhin, dass der DSQ-PEM kein valides Instrument ist, um das tatsächliche Risiko einer trainingsinduzierten Zustandsverschlechterung zu beurteilen. Mehrere Autoren haben bereits gezeigt, dass PEM zwar häufig subjektiv berichtet wird, jedoch als Akutreaktion auf körperliche Belastung in experimentellen Designs nicht in der gleichen Häufigkeit objektiviert werden kann (Gattoni et al., 2024; Stussman et al., 2025; Tryfonos et al., 2024a). Diese Beobachtungen führten zur Annahme, dass das Risiko einer Zustandsverschlechterung infolge längerfristiger individualisierter Trainingsinterventionen möglicherweise überschätzt wird (Ladlow, Bennett & O'Sullivan, 2024). Die vorliegenden Daten bestätigen diese Hypothese und zeigen außerdem, dass auf alleiniger Basis des DSQ-PEM das Risiko für trainingsassoziierte Zustandsverschlechterungen nicht abgeschätzt werden kann.

Gloeckl et al. (2024) stellten fest, dass sich in der Literatur zwar Belege für den Nutzen körperlichen Trainings finden, die bisher veröffentlichten Studien jedoch den Umgang mit PEM im Rahmen der Interventionen nicht darlegen. Sie und andere Autoren (DGP, 2024) fordern daher die Durchführung von PEM-Screenings wie z. B. dem DSQ-PEM vor individualisierten Trainingsinterventionen. Obwohl die hier vorgestellten Ergebnisse nicht gegen die Durchführung des DSQ-PEM als Teil einer ausführlichen Anamnese sprechen, zeigen sie, dass dessen Aussagekraft nicht überschätzt werden darf. Dies muss auch vor dem Hintergrund eines vorenthaltenen Therapienutzens sowie den Folgen sekundärer Dekonditionierung gesehen werden, wenn Personen aufgrund eines erhöhten DSQ-PEM-Scores nicht an individualisierten Trainingsinterventionen teilnehmen. In der klinischen Praxis sollten Betroffene daher vor Beginn einer Trainingsintervention über Risiken und Nutzen körperlicher Aktivierung informiert werden, um eine aufgeklärte Entscheidung über die Durchführung regelmäßigen Trainings treffen zu können. Dies ist besonders angesichts möglicher Desinformation in sozialen Medien und daraus resultierender Verunsicherung von Bedeutung. Die Entscheidung, ob eine individualisierte Trainingsintervention durchgeführt wird, sollte zudem nicht allein auf Basis eines Fragebogens wie dem DSQ-PEM getroffen werden, sondern durch die Betroffenen in Absprache mit einer behandelnden Person. Weiterhin kann ein PCFS > 3 wie auch in dieser Studie in der Praxis als ein weiterer Indikator zur Risiko-Nutzen-Abwägung herangezogen werden.

Die in sozialen Medien sowie wissenschaftlichen Publikationen zu findenden Bedenken gegenüber aktivierenden Therapien richten sich häufig konkret gegen GET (Khakban et al., 2025; van Rhijn-Brouwer et al., 2024). Diese Form der graduellen Belastungssteigerung in festen Inkrementen (Fulcher & White, 1997) ist von individualisierten und symptomorientierten Ansätzen zu unterscheiden. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung dieser Differenzierung, da die Gleichsetzung dieser beiden Ansätze zu ungerechtfertigten Vorbehalten gegenüber wirksamen Formen individualisierter körperlicher Aktivität führen kann. Belege gegen die Wirksamkeit körperlicher Aktivität bei PCS basieren zudem häufig auf Befragungen

und nicht experimentellen Daten (Hammer et al., 2024; Hammer et al., 2025; IQWiG, 2023, S. 176; Wright et al., 2022). Die Daten zur Wirksamkeit individualisierter und symptomorientierter Trainingsprogramme zeigen jedoch, dass diese Fälle nicht zu einer generellen Warnung vor aktivierenden Therapien führen sollten, sondern die hohe Bedeutung individualisierter Ansätze aufzeigen. Die festgestellte geringe prognostische Güte des DSQ-PEM wirft auch die Frage auf, ob die Diagnose von ME/CFS mithilfe dieses Fragebogens möglicherweise zu Überdiagnosen führt. Es bedarf daher Forschungsbemühungen, um die diagnostische Sicherheit bei Verdacht auf PEM zu erhöhen, da eine derartige Diagnose weitreichende Folgen für die weitere Prognose und Behandlungsstrategie hat. Die vorliegenden Daten zur PEM werfen auch die Frage auf, ob die Ergebnisse auch bei Personen mit ME/CFS reproduziert werden können. Dies sollte in zukünftigen Studien überprüft werden.

Es ist zu betonen, dass die vorgestellten Erkenntnisse nicht auf alle Formen körperlicher Aktivität übertragen werden können, sondern ausschließlich für individualisierte Trainingsprogramme vergleichbarer Patientengruppen gelten. Es ist zudem nicht auszuschließen, dass sich PEM bei PCS nach körperlicher Belastung in Form von Zustandsverschlechterungen manifestieren kann. Die in der durchgeführten Intervention gewonnenen Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass für die Vermeidung derartiger Fälle die konsequente Durchführung individualisierter Trainingsinterventionen von höherer Bedeutung ist als die Anwendung des DSQ-PEM. Der hier vorgestellte Trainingsansatz liefert in diesem Zusammenhang eine wichtige Evidenzgrundlage für weitere Forschungsarbeiten sowie für den Einsatz in der klinischen Praxis.

6.6 Potenzielle Wirkmechanismen

Die beobachteten Verbesserungen in Bezug auf Fatigue, körperliche Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität belegen die Wirksamkeit der Trainingsinterventionen. Auf Basis des aktuellen Wissens über die Pathophysiologie des Post-COVID-Syndroms und die allgemeinen Wirkmechanismen körperlichen Trainings lassen sich daraus Annahmen über mögliche Wirkweisen des Trainings bei PCS ableiten.

Die Verbesserung der Parameter der Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit lassen auf trainingsinduzierte Anpassungen der Muskelphysiologie schließen. Zu den durch Training hervorgerufenen physiologischen Anpassungen beim PCS liegen aktuell nur wenig Erkenntnisse vor. Allerdings konnten Choi et al. (2025) in einer Kohorte PCS-Betroffener zeigen, dass nach CT die endotheliale Funktion verbessert war und den Werten gesunder Kontrollprobanden entsprach. Die verbesserte Sauerstoffversorgung führte zur Erhöhung der VO_{2max} sowie einer

Reduktion der Fatigue. Insbesondere die Effekte beim CST sind Indikatoren für eine gesteigerte aerobe Kapazität der Energiebereitstellung, deren Ursache möglicherweise in einer verbesserten Endothelfunktion liegt. In diesem Zusammenhang erscheinen mitochondriale Anpassungen, die insbesondere infolge von Ausdauertraining hervorgerufen werden, ebenfalls plausibel (San-Millán, 2023). Mitochondriale Dysfunktion hat neben den Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel (z. B. reduzierter Fettstoffwechsel), die sich in Form verringerter körperlicher Leistungsfähigkeit manifestieren, auch Einfluss auf die Entstehung weiterer PCS-Symptome wie Fatigue und PEM (Molnar et al., 2024; Scheibenbogen & Wirth, 2025). Die gesteigerte Mitochondrienfunktion hat möglicherweise auch Auswirkungen auf das Auftreten von oxidativen Stress. Chowdhury et al. (2024) fanden in diesem Zusammenhang nach individualisiertem Training reduzierte Marker für oxidativen Stress bei PCS-Betroffenen.

Neben mitochondrialen Anpassungen, die in erster Linie durch Ausdauertraining hervorgerufen werden, existieren weitere trainingsinduzierte Anpassungserscheinungen, die besonders durch Krafttraining hervorgerufen werden. Die Ergebnisse der Handkraftmessung deuten auf eine Kraftsteigerung infolge von Muskelhypertrophie und verbesserter neuromuskulärer Ansteuerung hin. Atrophien der Skelettmuskulatur gelten als mögliche kausale Ursache von PCS-Symptomen wie Fatigue, Fatigability und reduzierter Kraft (Agergaard et al., 2023; Coscia et al., 2023).

Ursächlich für diese Atrophien sind neben Dekonditionierung auch Entzündungserscheinungen, die im Zuge der Infektion auftreten und über die Akutphase hinaus bestehen (Montes-Ibarra et al., 2022). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere niedrigintensives Training die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine reduziert und einen positiven Einfluss auf damit verbundenen neurokognitive Symptome und Depressionen hat (Paolucci, Loukov, Bowdish & Heisz, 2018). Weitere Studien belegen die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf Indikatoren für Hyper- und Neuroinflammation (Einstein, Katz & Ben-Hur, 2022; Rebello, Axelrod, Reynolds, Greenway & Kirwan, 2022). Diese Erkenntnisse liefern eine plausible Erklärung für die in dieser Studie festgestellten Effekte auf die Fatigue und die körperliche Leistungsfähigkeit. Zahlreiche Studien belegen anti-entzündliche Effekte langfristiger Trainingsinterventionen, die auch bei Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sind (Luo et al., 2024). Obwohl das Forschungsinteresse an den immunologischen Effekten körperlichen Trainings noch relativ jung ist, zeigt eine breite Evidenz die immunförderliche Wirkung regelmäßigen Trainings auf (Nieman & Wentz, 2019). In diesem Zusammenhang muss jedoch auf die Bedeutung eines individualisierten und symptomorientierten Ansatzes hingewiesen werden. Vina et al. (2012) sehen angesichts der hohen Wirksamkeit bei vielen Erkrankungen körperliche Aktivität als vergleichbar mit pharmakologischen Therapien. Sie weisen darauf hin, dass, ähnlich wie bei der

Dosierung von Medikamenten, auch bei der Sport- und Bewegungstherapie die individuelle Dosierung für den Therapieerfolg entscheidend ist.

Angesichts der zum Teil negativen Erfahrungen, die Personen mit PCS infolge körperlicher Aktivierung machen (Hammer et al., 2025; Wright et al., 2022), sind die Verbesserung der Symptome im Rahmen der Trainingsintervention und das Ausbleiben von Zustandsverschlechterungen wichtige therapeutische Erfahrungen, um negative Erwartungen zu überwinden. Darüber hinaus hat körperliche Aktivität nachweislich positive Effekte auf Depressionen, Angstzustände und psychischen Stress (B. Singh et al., 2023).

Die vorgestellten Schlussfolgerungen deuten auf eine mögliche kausale Wirkung individualisierten körperlichen Trainings bei PCS hin. Um diese Annahme zu überprüfen, bedarf es jedoch in erster Linie eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden Pathophysiologie. Weiterhin sollten in kontrollierten Studien die trainingsbedingten physiologischen Anpassungen beim PCS untersucht werden, um Wirkmechanismen besser zu verstehen. Da die Erkrankung PCS nach aktuellem Kenntnisstand vermutlich verschiedene Entitäten umfasst, erscheinen Biomarker zur diagnostischen Abgrenzung unterschiedlicher Pathomechanismen notwendig, um zielgerichtetere Trainingsinterventionen durchzuführen. In Anbetracht des aktuellen Kenntnisstandes zur PCS-Pathophysiologie, stellt individualisiertes körperliches Training jedoch gerade wegen des breiten Wirkspektrums eine effektive Therapieform dar.

6.7 Durchführbarkeit der Trainingsintervention

Die Trainingsintervention in dieser Studie zeichnet sich durch eine hohe externe Validität aus, da sie in kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen durchgeführt wurde und somit in einem realitätsnahen Umfeld stattfand. Zudem erhielten die Teilnehmer die Möglichkeit, die Intervention in Wohnortnähe durchzuführen, was die Niederschwelligkeit dieses Behandlungsansatzes erhöht. Eine zu berücksichtigende Limitation der Durchführbarkeit stellt die hohe Anzahl an Personen dar, die trotz Einschluss nicht an der Intervention teilgenommen haben. Mögliche Gründe hierfür und potenzielle Maßnahmen, um die Teilnehmerzahl zu erhöhen wurden in Kapitel 6.1.3 diskutiert.

Die positiven Effekte zeigen, dass es sich angesichts der hohen Verbreitung von Fitness- und Gesundheitseinrichtungen um einen niederschweligen Versorgungsansatz handelt. Somit weist die Intervention eine hohe Anwendbarkeit in der Versorgung von Personen mit PCS auf. Verschiedene Aspekte der Durchführbarkeit werden nachfolgend erörtert.

6.7.1 Individualisierte und symptomorientierte Trainingssteuerung

Trainingsinterventionen in Therapie und Prävention orientieren sich in ihrer Gestaltung in der Regel an grundsätzlichen Prinzipien der Trainingswissenschaft. Von zentraler Bedeutung ist dabei das Prinzip der progressiven Belastungssteigerung, demnach langfristige Trainingsanpassungen aufgrund zunehmender Leistungsfähigkeit eine schrittweise Erhöhung der Belastung bedürfen (Hottenrott, Hoos, Stoll & Blazek, 2022, S. 574; Thiel, Bernardi & Hübscher, 2017, S. 39). Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieser Ansatz in der Sport- und Bewegungstherapie des PCS nicht verfolgt werden sollte und die Trainingssteuerung stattdessen individualisiert und symptomorientiert erfolgen sollte. Als erfolgreiche Maßnahme der Individualisierung hat sich in dieser Untersuchung die Festlegung der Belastungsintensitäten mittels RPE erwiesen. Im Unterschied zu einer deduktiven Festlegung der Trainingsintensitäten anhand objektiver Bezugsgrößen (z. B. als Prozent der HF_{max}), wurden die Intensitäten auf induktivem Wege mittels des subjektiven Belastungsempfindens bestimmt. Dies ermöglicht Betroffenen die Trainingsbelastung dem akuten Belastungsempfinden anzupassen. Die Nutzung der RPE wurde auch in weiteren Studien mit PCS-Betroffenen erfolgreich eingesetzt (Besnier et al., 2025; Jimeno-Almazán, Franco-López et al., 2022).

Um eine Symptomorientierung zu ermöglichen, wurden die Trainingsvorgaben der akuten Fatigue angepasst. Die Messung der Fatigue mittels BFI hat sich hierbei als geeignete Bezugsgröße herausgestellt. Weiterhin belegen die Veränderungen der Hauptzielparameter die Effektivität des abgestuften Belastungsschemas. Der hier vorgestellte Ansatz belegt somit die Durchführbarkeit individualisierter und symptomorientierter (bzw. symptomtitrierter) Trainingssteuerung, die von mehreren Autoren für die Behandlung des PCS gefordert wird (DGP, 2024; Faghy et al., 2024). Im Gegensatz zu Individualisierungsansätzen, die auf der subjektiven Einschätzung der Therapeuten beruhen (Kieffer et al., 2024), weist die hier vorgestellte Trainingsintervention eine hohe Reproduzierbarkeit auf und stellt somit eine Grundlage für die klinische Praxis sowie weitere Forschung dar. In diesem Zusammenhang ist auch die Trainingseinweisung durch qualifizierte Trainerinnen und Trainer von Bedeutung.

6.7.2 Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Veränderung der Hauptzielparameter weist durch die Verbesserung der PCS-Symptomatik in der Interventionsgruppe auf einen hohen Nutzen des Trainings hin. Auch das relative Risiko einer Zustandsverschlechterung der Fatigue zeigt ein geringeres Risiko in der Interventionsgruppe auf. Das mit der Durchführung der Trainingsintervention verbundene Risiko kann in dieser Untersuchung anhand mehrerer Parameter bewertet werden.

Eine aussagekräftige Größe ist das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Zwischenfälle wurden nur erfasst, wenn sie in der Interventionsgruppe auftraten. Mit Ausnahme der Zwischenfälle, die zum Studienabbruch führten, wurden keine Zwischenfälle berichtet. Da in der Kontrollgruppe keine Zwischenfälle erhoben wurden, kann das relative Risiko nicht beurteilt werden. Anhand der Dropoutgründe kann jedoch das absolute Risiko für Zwischenfälle beurteilt werden. So traten bei acht Personen im Interventionsverlauf gesundheitliche Probleme auf, die zum Studienausschluss führten. Zwar können diese durch die Intervention hervorgerufen werden, allerdings handelt es sich nicht um Erkrankungen oder Verletzungen, die typischerweise durch körperliche Aktivität hervorgerufen werden. Zudem stellen gesundheitliche Einschränkungen insbesondere bei älteren Personen einen häufigen Abbruchgrund für Trainingsprogramme dar (M. Felicia et al., 2022). Aufgrund des nachgewiesenen gesundheitlichen Nutzens körperlichen Trainings, sind diese Komplikationen keine absoluten Kontraindikationen für körperliches Training, sondern erfordern vielmehr eine weitere Individualisierung sowie engmaschige Trainingsbetreuung, die im Rahmen der Studie nicht möglich war.

Bei zwei Personen in INT trat eine temporäre Zustandsverschlechterung auf. In beiden Fällen kehrte der Zustand nach Studienabbruch auf das Ausgangsniveau zurück. Bei der Interpretation dieser Fälle muss berücksichtigt werden, dass Zustandsverschlechterungen im Sinne einer PEM beim PCS nicht nur durch körperliches Training, sondern auch durch eine Vielzahl weiterer Situationen ausgelöst werden können (Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022). Obwohl entsprechende Daten in der Kontrollgruppe nicht erhoben wurden, können vergleichbare Zwischenfälle auch in KON aufgetreten sein. Insofern stellen die beiden Fälle von Studienabbruch aufgrund von Zustandsverschlechterungen auch nicht zwangsläufig Indikatoren für ein höheres Risiko durch die Trainingsintervention dar. Bei der Beurteilung des absoluten Risikos muss zudem berücksichtigt werden, dass es in beiden Fällen zu keinen bleibenden Einschränkungen kam. Insgesamt deuten die Daten also auf ein geringes gesundheitliches Risiko der Trainingsintervention hin. Sie unterstreichen jedoch auch die Bedeutung niederschwelliger Programme sowie der Aufklärung über Nutzen und Risiken, sodass Probanden Zustandsverschlechterungen erkennen und die Intervention in diesen Fällen frühzeitig und ohne bleibende Schäden beenden können. Zukünftige Studien sollten mittels standardisierter Erhebungsverfahren das Auftreten von Zustandsverschlechterungen bzw. PEM im Studienverlauf in Interventions- und Kontrollgruppen erheben.

6.8 Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer individualisierten und symptomorientierten Trainingsintervention im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Multicenter-Studie untersucht. Das Training bestand aus kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining. Die Datenerhebung sowie Trainingsdurchführung fand in 19 kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen im Saarland statt. Die Endpunkte wurden mittels Patient-Reported Outcome Measures und sportmotorischer Test erfasst.

Aufgrund der Durchführung in kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen weisen die Ergebnisse eine hohe Generalisierbarkeit auf. Durch den Teilnahmeaufruf über öffentliche Medien sowie den saarländischen Hausärzteverband konnte ein diversifiziertes Probandenkollektiv rekrutiert werden. Die gefundenen Ergebnisse sind somit von hoher praktischer Bedeutung. Den methodischen Herausforderungen einer Multicenter-Studie wurde durch Standardisierungsmaßnahmen wie Vorabschulungen des Studienpersonals, die Bereitstellung eines Studienmanuals sowie regelmäßiger Kontakt mit den Einrichtungen begegnet. Somit sollte die Sekundärvarianz durch unterschiedliche Forschungseinrichtungen reduziert werden. Im Rahmen der Datenauswertung konnten keine systematischen Unterschiede zwischen den Einrichtungen festgestellt werden, was auf eine hohe interne Validität schließen lässt.

Allerdings zeigten sich im Kontext der multizentrischen Durchführung auch Limitationen, die besonders die digitale Datenerhebung betreffen. So kam es in einer Einrichtung zum Verlust von fünf Datensätzen, da diese durch die Einrichtung nicht korrekt übermittelt wurden. Zudem wurden in mehreren Fällen einzelne Datenpunkte nicht übermittelt. Zwar stellt die digitale Datenerhebung ein ressourcenschonendes und damit ökonomisches Vorgehen dar, allerdings brachte die digitale Erfassung größere methodische Herausforderungen mit sich als angenommen. Eine plausible Erklärung für die Fälle von Datenverlust ist, dass die Untersuchungsleiter bzw. die Probanden die digitale Eingabemaske ausfüllten, die Daten jedoch nicht korrekt abgesendet haben. Sobald die Eingabemaske geschlossen wurde, konnten weder Untersuchungsleiter noch Probanden nachvollziehen, welche Daten sie übermittelt haben. In zukünftigen Studien sollte daher die Übersichtlichkeit in Bezug auf bereits übermittelte Datensätze erhöht werden, sodass Übermittlungsfehler unmittelbar bemerkt werden. Eine weitere Maßnahme, um den Verlust digitaler Daten bei vergleichbaren Untersuchungen zu reduzieren, ist eine automatisierte Überprüfung der Datenkonsistenz in Echtzeit durch das Studienzentrum.

Zahlreiche Autoren kritisieren, dass unterschiedliche PCS-Definitionen vorliegen und eine eindeutige Definition teilweise vollständig ausbleibt (Chaichana et al., 2023; Høeg et al., 2023). Die Einschlusskriterien wurden daher so gewählt, dass die Probanden die Definition des Post-

COVID-Syndroms der S1-Leitlinie Long-/Post-COVID erfüllten (DGP, 2024). Entgegen der Definition der WHO (WHO, 2021) wurde jedoch keine Differentialdiagnostik durchgeführt, um andere kausale Symptomursachen auszuschließen. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass den persistierenden Symptomen andere medizinische Ursachen zugrunde liegen. Diese Limitation hängt jedoch auch mit unspezifischen Diagnosekriterien sowie dem Fehlen eindeutiger diagnostischer Marker zusammen und ist somit nicht ausschließlich auf die hier vorgestellte Studie beschränkt (Eyfferth et al., 2023). Angesichts der Selbstrekrutierung der Probanden und der relativ langen Zeiträume seit der Erstinfektion ist davon auszugehen, dass das untersuchte Probandenkollektiv repräsentativ für Patienten mit PCS in der klinischen Praxis ist.

Eine Verblindung der Untersuchungsleiter in den Einrichtungen war aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Allerdings wurde durch die standardisierte Schulung sowie die eindeutige Beschreibung der Messverfahren versucht, Verzerrungseffekte durch die Versuchsleiter zu minimieren. Eine Verblindung der Teilnehmer ist bei Trainingsstudien mit erheblichen methodischen Herausforderungen verbunden. So ist die Durchführung einer Placebo-Intervention ohne therapeutischen Effekt einerseits aufgrund der limitierten Erkenntnisse zu wirksamen bzw. nicht wirksamen Therapieverfahren und andererseits aufgrund des hohen organisatorischen Aufwands nicht möglich. Da für das PCS aktuell keine anerkannten Kausaltherapien vorliegen (Ivlev et al., 2025), stellt das passive Warten der Kontrollgruppe in vielen Fällen den gegenwärtigen klinischen Standard dar. Dieser wurde in der vorliegenden Untersuchung mit den Effekten der Trainingsintervention verglichen. In Anbetracht laufender Forschungsvorhaben und der steigenden Anzahl potenzieller Therapien beim PCS (Saunders et al., 2025), bedarf es künftig verstärkt mehrarmiger Studien, die die Effekte individualisierten Trainings mit anderen Therapieverfahren vergleichen.

Ein weitere mögliche Störgröße bei Interventionsstudien sind Veränderungen des Lebensstils, die während der Intervention auftreten und Einfluss auf die Endpunkte haben. Im Kontext dieser Studie sind dies z. B. Ernährungsmodifikationen, körperliche Aktivität oder Medikamenteneinnahme. Gerade bei Probanden der Kontrollgruppe ist es wahrscheinlich, dass diese Personen selbstständig anfangen zu trainieren. Um das Risiko entsprechender Verzerrungen zu minimieren, erhielten die Teilnehmer der Kontrollgruppe daher die Möglichkeit, die Intervention nach T1 zu absolvieren. Zudem wurden alle Probanden bei Studienbeginn dazu angehalten, ihren Lebensstil bis zur Abschlussuntersuchung unverändert beizubehalten. Aufgrund des kontrollierten Designs und der hohen Teilnehmerzahlen ist davon auszugehen, dass der Einfluss weiterer Lebensstilmodifikationen in beiden Gruppen vergleichbar war und somit keinen systematischen Einfluss hatte.

Trotz der genannten Limitationen des Studiendesigns bleibt festzuhalten, dass die gegenwärtige wissenschaftliche Literatur einen Mangel an kontrollierten Studien aufweist. Insofern zeichnen sich die vorliegenden Ergebnisse durch einen hohen Erkenntnisgehalt aus. Zudem bietet die Studie durch die Durchführung in einem realitätsnahen Umfeld einen hohen Nutzen für die klinische Praxis.

Bei der Erfassung der Zielparameter wurden sowohl Fragebögen als auch sportmotorische Verfahren eingesetzt. Besonders hervorzuheben ist die Erfassung der Fatigability mittels Handkraftmessung, da dies nach gegenwärtigem Kenntnisstand die erste Studie ist, die Trainingseffekte auf die Fatigability untersucht. Ebenso handelt es sich um die erste Trainingsstudie, die die Post-exertionelle Malaise als Endpunkt erfasst hat (Gloeckl et al., 2024). Bei der Durchführung des Chester Step Test wurde die Herzfrequenz mittels Photoplethysmographie am Handgelenk gemessen. Zwar gewinnt die optische Messung der Herzfrequenz aufgrund zunehmender Messgenauigkeit auch in der Forschung an Bedeutung, allerdings stellt die Messung mittels Brustgurt nach wie vor den Goldstandard der Trainingswissenschaft dar (Nelson et al., 2020). Eine weitere Limitation des CST liegt in einem möglichen Deckeneffekt der auftreten kann, wenn Probanden die fünfte Stufe absolvierten, bevor die Abbruchkriterien erreicht wurden.

Die vorliegenden Daten belegen zwar die Wirksamkeit der Trainingsintervention, lassen jedoch keine Rückschlüsse auf den langfristigen Therapienutzen zu. Zukünftige Studien sollten daher im Anschluss an das Interventionsende in regelmäßigen Abständen weitere Datenerhebungen durchführen. In diesem Zusammenhang sollte auch das Maß an körperlicher Aktivität nach Studienende evaluiert werden, um mögliche nachhaltige Interventionseffekte auf den Lebensstil zu erfassen.

Eine methodische Limitierung betrifft die fehlende a priori Fallzahlschätzung aufgrund des Mangels vergleichbarer Studien. Zukünftige Studien sollten daher auf Basis der wachsenden Evidenz zu Trainingseffekten bei PCS entsprechende Fallzahlberechnungen durchführen, um das Risiko falsch-negativer Befunde zu vermeiden. In diesem Zusammenhang ist jedoch die relativ große Stichprobengröße in dieser Studie positiv zu betonen, welche die klinische Bedeutsamkeit der gefunden Effekte unterstreicht.

Die vergleichsweise hohe Anzahl an Personen, die die Studie nicht begonnen haben, beziehungsweise frühzeitig beendet haben, stellt eine weitere methodische Einschränkung dar. Der Vergleich der Dropoutraten zwischen den Gruppen deutet zwar auf keine systematische Verzerrung hin, dennoch limitiert die hohe Anzahl an Studienabbrüchen die Generalisierbarkeit. Mögliche Maßnahmen, um die Compliance in zukünftigen Interventionen zu sichern, wurden

in Kapitel 6.1.3 dargelegt. Im Hinblick auf das methodische Vorgehen zukünftiger Studien, unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung systematischer Befragungen von Personen, die die Intervention nicht begonnen oder frühzeitig beendet haben, um mögliche Barrieren zu identifizieren.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte eines zehnwöchigen individualisierten und symptomorientierten Kraft- und Ausdauertrainings auf ausgewählte Symptome des Post-COVID-Syndroms untersucht. Die in kommerziellen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen durchgeführte Trainingsintervention führte zu einer signifikanten Reduktion der Fatigue. Zudem kam es infolge des Trainings zu einer Verbesserung der Handgriffkraft sowie der funktionellen Ausdauer. Außerdem führte das Training zu einer signifikanten Verbesserung der psychischen und körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Ergebnisse belegen die Wirksamkeit individualisierten körperlichen Trainings beim PCS. Angesichts des breiten Symptompektrums, der chronischen Erkrankungsverläufe und des Mangels an kausalen Therapien beim PCS wird der hohe therapeutische Nutzen der durchgeführten Trainingsintervention deutlich.

Ein besonderes Merkmal dieser Studie ist die multidimensionale Erfassung der Fatigue. Es wurden keine Effekte auf die Parameter der Fatigability festgestellt. Um ein besseres Verständnis der multidimensionalen Ausprägung der Fatigue beim PCS zu erhalten, sind jedoch weitere Untersuchungen mit differenzierten Diagnostiken erforderlich. Es konnten auch keine Trainingseffekte auf die Post-exertionelle Malaise festgestellt werden. Die Studie leistet somit einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses individualisierten Trainings beim PCS, da keine Indikatoren für ein erhöhtes Risiko einer Zustandsverschlechterung gefunden wurden. Allerdings bedarf es weiterer Interventionsstudien, um das Risiko trainingsbedingter Zustandsverschlechterungen beim PCS zu evaluieren. Da der DSQ-PEM in dieser Studie nur eine geringe prognostische Güte aufwies, sollten sich zukünftige Studien auch mit geeigneten Verfahren zur Diagnostik der Belastungsintoleranz beim PCS befassen.

Der individualisierte und symptomorientierte Trainingsansatz bildet die Grundlage für den Einsatz in der klinischen Praxis sowie für weitere Studien. In dieser Studie wurde körperliches Training als Stand-alone-Intervention analysiert. In weiteren Untersuchungen gilt es zu evaluieren, wie die individualisierte und symptomorientierte Belastungssteuerung im Rahmen multimodaler Therapien umgesetzt werden kann, da hierbei auch Wechselwirkungen mit anderen Therapien auftreten können. Trotz verschiedener pathologischer Befunde liegt die dem PCS zugrunde liegende Pathophysiologie noch im Unklaren. Auch zum Einfluss psychosozialer Faktoren existiert aktuell noch kein Konsens. Vor diesem Hintergrund verdeutlichen die gefundenen Effekte jedoch die hohe klinische Relevanz von individualisiertem Training als Behandlungsform mit breitem Wirkspektrum.

Die Ergebnisse dieser Multicenter-Studie belegen, dass kommerzielle Fitness- und Gesundheitseinrichtungen bei der Versorgung von PCS-Betroffenen eine entscheidende Rolle spielen können. Die Daten zeigen jedoch, dass eine Herausforderung in der praktischen Umsetzung die Sicherstellung der Compliance ist. Hierfür sind weitere Untersuchungen erforderlich, die sich mit den Barrieren körperlichen Trainings beim PCS befassen.

Das Post-COVID-Syndrom geht für Betroffene mit erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen einher und stellt in der klinischen Praxis eine große Herausforderung dar. Die vorliegende Studie konnte jedoch zeigen, dass individualisiertes Training eine wichtige Rolle bei der Linderung der Symptome spielen kann. Diese Ergebnisse sind von hoher Relevanz, da die Rolle aktivierender Therapien sowohl in der öffentlichen Wahrnehmung als auch im wissenschaftlichen Diskurs zum Teil kritisch gesehen wird. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten daher nicht nur Grundlage weiterer Forschung bilden, sondern auch in die öffentliche Wahrnehmung einfließen. Es ist von essenzieller Bedeutung, dass sowohl behandelnde Personen als auch Betroffene über den Nutzen und die Durchführbarkeit individualisierter körperlicher Aktivität aufgeklärt werden.

Obwohl weitere Forschung erforderlich ist, liefert die Studie wichtige empirische Hinweise darauf, dass individualisiertes körperliches Training eine sichere und wirksame Therapieoption ist. Dies ist angesichts der vielen offenen Fragen, die im Zusammenhang mit dem Post-COVID-Syndrom aktuell noch bestehen, eine wichtige Erkenntnis für Therapeuten und Patienten gleichermaßen.

Publikationen

Bereits erfolgte Publikationen:

Barz, A. (2024, März). *Effekte eines 8-wöchigen individualisierten Fitnesstrainings auf Post-COVID-Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität*. Deutscher Kongress für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Berlin.

Barz, A. (2025, Juni). *Effects of a symptom-titrated exercise program on fatigue and quality of life in people with post-COVID condition – a randomized controlled trial*. Sports, Medicine and Health Summit, Hamburg.

Barz, A., Berger, J., Speicher, M., Morsch, A., Wanjek, M., Rissland, J. et al. (2024). Effects of a symptom-titrated exercise program on fatigue and quality of life in people with post-COVID condition - a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 14 (1), 30511. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82584-4>

Geplante Publikation:

Barz, A. (2025, September). *Effects of a symptom-titrated exercise program on fatigue and quality of life in people with post-COVID condition – a randomized controlled trial*. Annual Scientific Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine, München.

Literaturverzeichnis

- Adler, L., Gazit, S., Pinto, Y., Perez, G., Mizrahi Reuveni, M., Yehoshua, I. et al. (2022). Long-COVID in patients with a history of mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a Nationwide Cohort Study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 40 (3), 342–349. <https://doi.org/10.1080/02813432.2022.2139480>
- Agergaard, J., Yamin Ali Khan, B., Engell-Sørensen, T., Schiøttz-Christensen, B., Østergaard, L., Hejbøl, E. K. et al. (2023). Myopathy as a cause of Long COVID fatigue: Evidence from quantitative and single fiber EMG and muscle histopathology. *Clinical Neurophysiology*, 148, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.01.010>
- Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L., Soares, L., Wulf-Hanson, S., Iwasaki, A. et al. (2024). Long COVID science, research and policy. *Nature Medicine*, 30 (8), 2148–2164. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
- Alene, M., Yismaw, L., Assemie, M. A., Ketema, D. B., Mengist, B., Kassie, B. et al. (2021). Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16 (3), e0249090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249090>
- Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Fawzy, N. A., Shaar, B. A., Almamlouk, R., Riaz, M. et al. (2022). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 28 (5), 657–666. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>
- Almulla, A. F., Maes, M., Zhou, B., Al-Hakeim, H. K. & Vojdani, A. (2024). Brain-targeted autoimmunity is strongly associated with Long COVID and its chronic fatigue syndrome as well as its affective symptoms. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.11.011>
- Altmann, D. M., Reynolds, C. J., Joy, G., Otter, A. D., Gibbons, J. M., Pade, C. et al. (2023). Persistent symptoms after COVID-19 are not associated with differential SARS-CoV-2 antibody or T cell immunity. *Nature Communications*, 14 (1), 5139. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40460-1>
- Amanzio, M., Cipriani, G. E. & Mitsikostas, D. D. (2022). The nocebo phenomenon in the COVID-19 pandemic: a nocebodemic effect. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 15 (12), 1377–1382. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2142115>
- Amanzio, M., Howick, J., Bartoli, M., Cipriani, G. E. & Kong, J. (2020). How Do Nocebo Phenomena Provide a Theoretical Framework for the COVID-19 Pandemic? *Frontiers in Psychology*, 11, 589884. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.589884>
- An, Y., Guo, Z., Fan, J., Luo, T., Xu, H., Li, H. et al. (2024). Prevalence and measurement of post-exertional malaise in post-acute COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 91, 130–142. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.10.011>
- Appel, K. S., Nürnberger, C., Bahmer, T., Förster, C., Polidori, M. C., Kohls, M. et al. (2024). Definition of the Post-COVID syndrome using a symptom-based Post-COVID score in a prospective, multi-center, cross-sectoral cohort of the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON). *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02226-9>
- Appelman, B., Charlton, B. T., Goulding, R. P., Kerkhoff, T. J., Breedveld, E. A., Noort, W. et al. (2024). Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise

- in long COVID. *Nature Communications*, 15 (1), 17.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3>
- Araújo, B. T. S., Barros, A. E. V. R., Nunes, D. T. X., Remígio de Aguiar, M. I., Mastroianni, V. W., Souza, J. A. F. de et al. (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*, 28 (1), e1972. <https://doi.org/10.1002/pri.1972>
- Archer, M. (1987). The post viral syndrome - a review. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 37, 212–214.
- Artigas-Arias, M., Alegría-Molina, A., Vidal-Seguel, N., Muñoz-Cofre, R., Carranza-Leiva, J., Sepúlveda-Lara, A. et al. (2024). Skeletal muscle mass, strength, and physical performance gains are similar between healthy postmenopausal women and postmenopausal breast cancer survivors after 12 weeks of resistance exercise training. *Supportive Care in Cancer*, 32 (12), 818.
<https://doi.org/10.1007/s00520-024-08973-7>
- Aschman, T., Wyler, E., Baum, O., Hentschel, A., Rust, R., Legler, F. et al. (2023). Post-COVID exercise intolerance is associated with capillary alterations and immune dysregulations in skeletal muscles. *Acta Neuropathologica Communications*, 11 (1), 193. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01662-2>
- Azzam, A., Khaled, H., Refaey, N., Mohsen, S., El-Emam, O. A., Dawood, N. et al. (2024). The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults. *Virology Journal*, 21 (1), 16.
<https://doi.org/10.1186/s12985-024-02284-3>
- Baker, A. M. E., Maffitt, N. J., Del Vecchio, A., McKeating, K. M., Baker, M. R., Baker, S. N. et al. (2023). Neural dysregulation in post-COVID fatigue. *Brain Communications*, 5 (3), fcad122. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad122>
- Ballering, A. V., van Zon, S. K. R., Olde Hartman, T. C. & Rosmalen, J. G. M. (2022). Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*, 400 (10350), 452–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)
- Ballouz, T., Menges, D., Kaufmann, M., Amati, R., Frei, A., Wyl, V. von et al. (2023). Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PLoS one*, 18 (2), e0281429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281429>
- Bannister, B. A. (1988). Post-infectious disease syndrome. *Postgraduate Medical Journal*, 64 (753), 559–567.
- Behrends, U. (2021). *Screening auf Post-Exertionelle Malaise (PEM). Fragebogen für Erwachsene (≥ 18 Jahre). Deutsche adaptierte Version des DSQ-Short-Form-PEM-Quesstionnaire-1*. München: Technische Universität München (TUM). Verfügbar unter https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/DSQ-PEM_TUM.pdf
- Behrens, M., Gube, M., Chaabene, H., Prieske, O., Zenon, A., Broscheid, K.-C. et al. (2023). Fatigue and Human Performance: An Updated Framework. *Sports Medicine*, 53 (1), 7–31. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01748-2>
- Beitler, J. R., Malhotra, A. & Thompson, B. T. (2016). Ventilator-induced Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*, 37 (4), 633–646.
<https://doi.org/10.1016/J.CCM.2016.07.004>
- Berentschot, J. C., Drexhage, H. A., Aynekulu Mersha, D. G., Wijkhuijs, A. J. M., GeurtsvanKessel, C. H., Koopmans, M. P. G. et al. (2023). Immunological profiling in long COVID: overall low grade inflammation and T-lymphocyte senescence and

- increased monocyte activation correlating with increasing fatigue severity. *Frontiers in Immunology*, 14, 1254899. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1254899>
- Besnier, F., Malo, J., Mohammadi, H., Clavet, S., Klai, C., Martin, N. et al. (2025). Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on Cardiorespiratory Fitness and Clinical Symptom Burden in Long COVID: Results From the COVID-Rehab Randomized Controlled Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 104 (2), 163–171. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002559>
- Betschart, M., Rezek, S., Unger, I., Beyer, S., Gisi, D., Shannon, H. et al. (2021). Feasibility of an Outpatient Training Program after COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (8). <https://doi.org/10.3390/ijerph18083978>
- Beyer, S., Haufe, S., Meike, D., Scharbau, M., Lampe, V., Dopfer-Jablonka, A. et al. (2023). Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. *PloS one*, 18 (10), e0292928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292928>
- 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>
- Bohannon, R. W. (2019). Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 1681–1691. <https://doi.org/10.2147/cia.s194543>
- Bohmwald, K., Diethelm-Varela, B., Rodríguez-Guilarte, L., Rivera, T., Riedel, C. A., González, P. A. et al. (2024). Pathophysiological, immunological, and inflammatory features of long COVID. *Frontiers in Immunology*, 15, 1341600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341600>
- Brown, N. I., Abdelmessih, P., Rogers, L. Q. & Pekmezi, D. (2025). Physical Activity Barriers, Facilitators, and Preferences in Rural Adults with Obesity. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 19 (1). <https://doi.org/10.1007/s12170-024-00754-5>
- Bundesministerium für Gesundheit. (2023). *Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann?*, Bundesministerium für Gesundheit. Verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2022). *Was ist Long-COVID?* Verfügbar unter <https://www.longcovid-info.de/allgemeine-infos/was-ist-long-covid/>
- BuntiĆ, N., Jason, L. A., Schneider, J., Schlessner, M. & Schulz, A. (2024). Assessing symptoms of long/post COVID and chronic fatigue syndrome using the DePaul symptom questionnaire-2: a validation in a German-speaking population. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 12 (1), 72–90. <https://doi.org/10.1080/21641846.2023.2295419>
- Burini, R. C., Anderson, E., Durstine, J. L. & Carson, J. A. (2020). Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*, 2 (1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.03.004>
- Burtscher, J., Cappellano, G., Omori, A., Koshiba, T. & Millet, G. P. (2020). Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*, 23 (10), 101631. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101631>
- Callard, F. & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 268, 113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
- Cantrell, C., Reid, C., Walker, C. S., Stallkamp Tidd, S. J., Zhang, R. & Wilson, R. (2024). Post-COVID postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a new phenomenon. *Frontiers in Neurology*, 15, 1297964. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1297964>

- Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324 (6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Carlile, O., Briggs, A., Henderson, A. D., Butler-Cole, B. F. C., Tazare, J., Tomlinson, L. A. et al. (2024). Impact of long COVID on health-related quality-of-life: an OpenSAFELY population cohort study using patient-reported outcome measures (OpenPROMPT). *The Lancet Regional Health. Europe*, 40, 100908. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100908>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. (2024). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL).
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M. et al. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior & Immunity*, 101, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *CDC Museum COVID-19 Timeline*. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). *Long COVID. Household Pulse Survey*, National Center for Health Statistics. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>
- Chaichana, U., Man, K. K. C., Chen, A., Wong, I. C. K., George, J., Wilson, P. et al. (2023). Definition of Post-COVID-19 Condition Among Published Research Studies. *JAMA Network Open*, 6 (4), e235856. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.5856>
- Chao, T.-C., Chiang, S.-L., Lai, C.-Y., Huang, C.-Y., Lee, M.-S., Lin, C.-H. et al. (2024). Association between Physical Activity Amount and Cardiorespiratory Fitness, Sleep Quality, and Health-related Quality of Life in Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2024.04.010>
- Charlton, B. T., Goulding, R. P., Jaspers, R. T., Appelman, B., van Vugt, M. & Wüst, R. C. I. (2024). Skeletal muscle adaptations and post-exertional malaise in long COVID. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.11.008>
- Chaudhary, R., Rohilla, M., Chauhan, S., Saini, M., Aman, S., Singla, H. et al. (2023). The pandemic's unseen wounds: COVID-19's profound effects on mental health. *Annals of Medicine and Surgery*, 85 (10), 4954–4963. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001223>
- Chen, T.-H., Chang, C.-J. & Hung, P.-H. (2023). Possible Pathogenesis and Prevention of Long COVID: SARS-CoV-2-Induced Mitochondrial Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms24098034>
- Chen, X., Huang, Z., Wang, J., Zhao, S., Wong, M. C.-S., Chong, K. C. et al. (2021). Ratio of asymptomatic COVID-19 cases among ascertained SARS-CoV-2 infections in different regions and population groups in 2020: a systematic review and meta-analysis including 130 123 infections from 241 studies. *BMJ Open*, 11 (12), e049752. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049752>
- Cheng, X., Cao, M., Yeung, W.-F. & Cheung, D. S. T. (2024). The effectiveness of exercise in alleviating long COVID symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews on Evidence-based Nursing*. <https://doi.org/10.1111/wvn.12743>
- Choi, T. G., Kim, J. Y., Seong, J. Y., Min, H. J., Jung, Y. J., Kim, Y. W. et al. (2025). Impaired Endothelial Function in Individuals With Post-Acute Sequelae of COVID-

- 19: Effects of Combined Exercise Training. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 45 (2), 146–152.
<https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000928>
- Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. & Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*, 28 (5), 911–923.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>
- Chow, N. K. N., Tsang, C. Y. W., Chan, Y. H., Telaga, S. A., Ng, L. Y. A., Chung, C. M. et al. (2024). The effect of pre-COVID and post-COVID vaccination on long COVID: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 89 (6), 106358. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106358>
- Chowdhury, M. M. H., Fontaine, M.-N., Lord, S.-E., Quenum, A. J. I., Limoges, M.-A., Rioux-Perreault, C. et al. (2024). Impact of a tailored exercise regimen on physical capacity and plasma proteome profile in post-COVID-19 condition. *Frontiers in Physiology*, 15, 1416639. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1416639>
- Cogliandro, V. & Bonfanti, P. (2024). Long COVID: lights and shadows on the clinical characterization of this emerging pathology. *New Microbiology*, 47 (1), 15–27.
- Colas, C., Le Berre, Y., Fanget, M., Savall, A., Killian, M., Goujon, I. et al. (2023). Physical Activity in Long COVID: A Comparative Study of Exercise Rehabilitation Benefits in Patients with Long COVID, Coronary Artery Disease and Fibromyalgia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20 (15).
<https://doi.org/10.3390/ijerph20156513>
- Colloca, L. (2024). The Nocebo Effect. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 64, 171–190. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425>
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC). <https://doi.org/10.17226/19012>
- Cornelissen, M. E. B., Bloemsa, L. D., Vaes, A. W., Baalbaki, N., Deng, Q., Beijers, R. J. H. C. G. et al. (2024). Fatigue and symptom-based clusters in post COVID-19 patients: a multicentre, prospective, observational cohort study. *Journal of Translational Medicine*, 22 (1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04979-1>
- Corzine, A. & Roy, A. (2024). Inside the black mirror: current perspectives on the role of social media in mental illness self-diagnosis. *Discover Psychology*, 4 (1).
<https://doi.org/10.1007/s44202-024-00152-3>
- Coscia, F., Di Filippo, E. S., Gigliotti, P. V. & Fano Illic, G. (2023). Effect of physical activity on long COVID fatigue: an unsolved enigma. *European Journal of Translational Myology*, 33 (3). <https://doi.org/10.4081/ejtm.2023.11639>
- Cotler, J., Holtzman, C., Dudun, C. & Jason, L. A. (2018). A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics*, 8 (3). <https://doi.org/10.3390/diagnostics8030066>
- Dantzer, R. (2023). Evolutionary Aspects of Infections: Inflammation and Sickness Behaviors. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 61, 1–14.
https://doi.org/10.1007/7854_2022_363
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9 (1), 46–56.
<https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Das, M. K. (2022). Multicenter Studies: Relevance, Design and Implementation. *Indian Pediatrics*, 59 (7), 571–579.
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y. et al. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and

- their impact. *EClinical Medicine*, 38, 101019.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- Desai, M. K. & Brinton, R. D. (2019). Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00265>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2022). *Müdigkeit. S3-Leitlinie* (Nr. 2). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002l_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2021). *S1-Leitlinie Long/ Post-COVID - Living Guideline. Registernummer 020 - 027*. November 2021 (1. Auflage). Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2022). *S1-Leitlinie Long/ Post-COVID - Living Guideline. Registernummer 020 - 027*. Stand: 17.08.2022 (Version 2.0). Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027l_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2024). *S1-Leitlinie Long/ Post-COVID - Living Guideline* (4.1. Aufl.). Verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>
- Dibben, G. O., Gardiner, L., Young, H. M. L., Wells, V., Evans, R. A., Ahmed, Z. et al. (2024). Evidence for exercise-based interventions across 45 different long-term conditions: an overview of systematic reviews. *EClinical Medicine*, 72, 102599.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102599>
- Diez-Cirarda, M., Yus-Fuertes, M., Polidura, C., Gil-Martinez, L., Delgado-Alonso, C., Delgado-Álvarez, A. et al. (2024). Neural basis of fatigue in post-COVID syndrome and relationships with cognitive complaints and cognition. *Psychiatry Research*, 340, 116113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116113>
- DiSabato, D. J., Quan, N. & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139 Suppl 2 (Suppl 2), 136–153.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Do Amaral, C. M. S. S. B., Da Luz Goulart, C., Da Silva, B. M., Valente, J., Rezende, A. G., Fernandes, E. et al. (2024). Low handgrip strength is associated with worse functional outcomes in long COVID. *Scientific Reports*, 14 (1), 2049.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-52401-z>
- Domingo, J. C., Battistini, F., Cordobilla, B., Zaragozá, M. C., Sanmartin-Sentañes, R., Alegre-Martin, J. et al. (2024). Association of circulating biomarkers with illness severity measures differentiates myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and post-COVID-19 condition: a prospective pilot cohort study. *Journal of Translational Medicine*, 22 (1), 343. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05148-0>
- Dorelli, G., Sartori, G., Fasoli, G., Ridella, N., Bianchini, N., Braggio, M. et al. (2024). Persisting exercise ventilatory inefficiency in subjects recovering from COVID-19. Longitudinal data analysis 34 months post-discharge. *BMC Pulmonary Medicine*, 24 (1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03070-1>
- Dos Reis, R. S., Selvam, S. & Ayyavoo, V. (2024). Neuroinflammation in Post COVID-19 Sequelae: Neuroinvasion and Neuroimmune Crosstalk. *Reviews in Medical Virology*, 34 (6), e70009. <https://doi.org/10.1002/rmv.70009>
- Drixler, K., Morfeld, M., Glaesmer, H., Brähler, E. & Wirtz, M. A. (2020). Validierung der Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels des Short-Form-

- Health-Survey-12 (SF-12 Version 2.0) in einer deutschen Normstichprobe. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 66 (3), 272–286.
<https://doi.org/10.13109/zptm.2020.66.3.272>
- DSSV Arbeitgeberverband Deutscher Fitness- und Gesundheitsanlagen. (2024). *Eckdaten der Deutschen Fitnesswirtschaft 2024* (DSSV Arbeitgeberverband Deutscher Fitness- und Gesundheits-Anlagen (DSSV), Hrsg.). Hamburg.
- Durstenfeld, M. S., Peluso, M. J., Peyser, N. D., Lin, F., Knight, S. J., Djibo, A. et al. (2023). Factors Associated With Long COVID Symptoms in an Online Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 10 (2).
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofad047>
- Durstenfeld, M. S., Sun, K., Tahir, P., Peluso, M. J., Deeks, S. G., Aras, M. A. et al. (2022). Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5 (10), e2236057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36057>
- Edward, J. A., Peruri, A., Rudofker, E., Shamapant, N., Parker, H., Cotter, R. et al. (2023). Characteristics and Treatment of Exercise Intolerance in Patients With Long COVID. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 43 (6), 400–406. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000821>
- Efron, B. & Tibshirani, R. J. (1994). *An Introduction to the Bootstrap*: Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9780429246593>
- Einstein, O., Katz, A. & Ben-Hur, T. (2022). Physical exercise therapy for autoimmune neuroinflammation: Application of knowledge from animal models to patient care. *Autoimmunity Reviews*, 21 (4), 103033. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103033>
- Ekblom-Bak, E., Väisänen, D., Ekblom, B., Blom, V., Kallings, L. V., Hemmingsson, E. et al. (2021). Cardiorespiratory fitness and lifestyle on severe COVID-19 risk in 279,455 adults: a case control study. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 18 (1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01198-5>
- Elkebir, K.-E., Gilbert, J.-A., Kugathasan, T. A., Cazeneuve, C., Chouchou, F. & Mathieu, M.-E. (2025). Physical activity and sedentariness levels in patients with post-exertional malaise resulting from post-COVID-19 syndrome. *Work*, 10519815251329231. <https://doi.org/10.1177/10519815251329231>
- Engelmann, P., Löwe, B., Brehm, T. T., Weigel, A., Ullrich, F., Addo, M. M. et al. (2022). Risk factors for worsening of somatic symptom burden in a prospective cohort during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Psychology*, 13, 1022203. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1022203>
- Engelmann, P., Reinke, M., Stein, C., Salzmann, S., Löwe, B., Toussaint, A. et al. (2024). Psychological factors associated with Long COVID: a systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine*, 74, 102756. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102756>
- Enoka, R. M., Almuklass, A. M., Alenazy, M., Alvarez, E. & Duchateau, J. (2021). Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35 (11), 960–973. <https://doi.org/10.1177/15459683211046257>
- Enoka, R. M. & Duchateau, J. (2016). Translating Fatigue to Human Performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48 (11), 2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- Erbguth, F., Förstl, H. & Kleinschnitz, C. (2023). Long COVID und die Psycho-Ecke: Wiedergeburt eines reduktionistischen Krankheitsverständnisses. *Deutsches Ärzteblatt*, 120 (13), A 563-565.

- Ernst, T., Ryan, M. C., Liang, H.-J., Wang, J. P., Cunningham, E., Saleh, M. G. et al. (2023). Neuronal and Glial Metabolite Abnormalities in Participants With Persistent Neuropsychiatric Symptoms After COVID-19: A Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 228 (11), 1559–1570. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad309>
- Espinoza-Bravo, C., Arnal-Gómez, A., Martínez-Arnau, F. M., Núñez-Cortés, R., Hernández-Guillén, D., Flor-Rufino, C. et al. (2023). Effectiveness of Functional or Aerobic Exercise Combined With Breathing Techniques in Telerehabilitation for Patients With Long COVID: A Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, 103 (11). <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad118>
- Etter, M. M., Martins, T. A., Kulsvehagen, L., Pössnecker, E., Duchemin, W., Hogan, S. et al. (2022). Severe Neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: a prospective cross-sectional study. *Nature Communications*, 13 (1), 6777. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34068-0>
- Eyfferth, T., Koczulla, A. R., Freytag, H. W., Krahl, G., Ackermann, C., Bultmann, S. et al. (2023). Problematik von Long-/Post-COVID in der Begutachtung. *Unfallchirurgie (Heidelberg, Germany)*, 126 (5), 373–386. <https://doi.org/10.1007/s00113-023-01297-x>
- Faghy, M. A., Duncan, R., Hume, E., Gough, L., Roscoe, C., Laddu, D. et al. (2024). Developing effective strategies to optimize physical activity and cardiorespiratory fitness in the long Covid population- The need for caution and objective assessment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 83, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.03.003>
- Fairbank, R. (2023). Long COVID exercise trials proposed by NIH raise alarm. *Nature*, 616 (7956), 228–229. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00900-w>
- Fang, X.-X., Zhai, M.-N., Zhu, M., He, C., Wang, H., Wang, J. et al. (2023). Inflammation in pathogenesis of chronic pain: Foe and friend. *Molecular Pain*, 19, 17448069231178176. <https://doi.org/10.1177/17448069231178176>
- Fedorowski, A., Fanciulli, A., Raj, S. R., Sheldon, R., Shibao, C. A. & Sutton, R. (2024). Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden. *Nature Reviews. Cardiology*, 21 (6), 379–395. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00962-3>
- Fehrer, A., Sotzny, F., Kim, L., Kedor, C., Freitag, H., Heindrich, C. et al. (2025). Serum Spike Protein Persistence Post COVID Is Not Associated with ME/CFS. *Journal of Clinical Medicine*, 14 (4). <https://doi.org/10.3390/jcm14041086>
- Fernandez-de-Las-Peñas, C., Notarte, K. I., Macasaet, R., Velasco, J. V., Catahay, J. A., Ver, A. T. et al. (2024). Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 88 (2), 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.12.004>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Notarte, K. I., Peligro, P. J., Velasco, J. V., Ocampo, M. J., Henry, B. M. et al. (2022). Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses*, 14 (12). <https://doi.org/10.3390/v14122629>
- Ferrante, G., Camussi, E., Piccinelli, C., Senore, C., Armaroli, P., Ortale, A. et al. (2020). L'isolamento sociale durante l'epidemia da SARS-CoV-2 ha avuto un impatto sugli stili di vita dei cittadini? *Epidemiologia e Prevenzione*, 44 (5-6 Suppl 2), 353–362. <https://doi.org/10.19191/EP20.5-6.S2.137>

- Field, A. P. & Wright, D. B. (2011). A Primer on Using Multilevel Models in Clinical and Experimental Psychopathology Research. *Journal of Experimental Psychopathology*, 2 (2), 271–293. <https://doi.org/10.5127/jep.013711>
- Fietsam, A. C., Bryant, A. D. & Rudroff, T. (2023). Fatigue and perceived fatigability, not objective fatigability, are prevalent in people with post-COVID-19. *Experimental Brain Research*, 241 (1), 211–219. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06518-0>
- Files, J. K., Sarkar, S., Fram, T. R., Boppana, S., Sterrett, S., Qin, K. et al. (2021). Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. *JCI Insight*, 6 (15). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151544>
- Finsterer, J. & Mahjoub, S. Z. (2014). Fatigue in healthy and diseased individuals. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*, 31 (5), 562–575. <https://doi.org/10.1177/1049909113494748>
- Fleischer, M., Szepanowski, F., Mausberg, A. K., Asan, L., Uslar, E., Zwanziger, D. et al. (2024). Cytokines (IL1 β , IL6, TNF α) and serum cortisol levels may not constitute reliable biomarkers to identify individuals with post-acute sequelae of COVID-19. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 17, 17562864241229567. <https://doi.org/10.1177/17562864241229567>
- Fleischer, M., Szepanowski, F., Tovar, M., Herchert, K., Dinse, H., Schweda, A. et al. (2022). Post-COVID-19 Syndrome is Rarely Associated with Damage of the Nervous System: Findings from a Prospective Observational Cohort Study in 171 Patients. *Neurology and Therapy*, 11 (4), 1637–1657. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00395-z>
- Fleischmann-Struzek, C., Joost, F. E. A., Pletz, M. W., Weiß, B., Paul, N., Ely, E. W. et al. (2024). How are Long-Covid, Post-Sepsis-Syndrome and Post-Intensive-Care-Syndrome related? A conceptional approach based on the current research literature. *Critical Care*, 28 (1), 283. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05076-x>
- Franco, J. V. A., Garegnani, L. I., Oltra, G. V., Metzendorf, M.-I., Trivisonno, L. F., Sgarbossa, N. et al. (2022). Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (16). <https://doi.org/10.3390/ijerph19169915>
- Franklin, J. D. & Graham, M. (2022). Repeated maximal exercise tests of peak oxygen consumption in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 10 (3), 119–135. <https://doi.org/10.1080/21641846.2022.2108628>
- Fulcher, K. Y. & White, P. D. (1997). Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ Clinical Research*, 314 (7095), 1647–1652. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7095.1647>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C. et al. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25 (12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Furrer, R., Hawley, J. A. & Handschin, C. (2023). The molecular athlete: exercise physiology from mechanisms to medals. *Physiological Reviews*, 103 (3), 1693–1787. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2022>
- Gabrio, A., Plumpton, C., Banerjee, S. & Leurent, B. (2022). Linear mixed models to handle missing at random data in trial-based economic evaluations. *Health Economics*, 31 (6), 1276–1287. <https://doi.org/10.1002/hec.4510>

- Galland-Decker, C., Marques-Vidal, P. & Vollenweider, P. (2019). Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open*, 9 (8), e027070. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027070>
- Garnacho-Castaño, M. V., Domínguez, R., Muñoz González, A., Feliu-Ruano, R., Serra-Payá, N. & Maté-Muñoz, J. L. (2018). Exercise Prescription Using the Borg Rating of Perceived Exertion to Improve Fitness. *International Journal of Sports Medicine*, 39 (2), 115–123. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120761>
- Gattoni, C., Abbasi, A., Ferguson, C., Lanks, C. W., Decato, T. W., Rossiter, H. B. et al. (2024). Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing in Long COVID Post-Exertional Malaise Diagnosis. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 104362. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2024.104362>
- Gentilotti, E., Górska, A., Tami, A., Gusinow, R., Mirandola, M., Rodríguez Baño, J. et al. (2023). Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *EClinical Medicine*, 62, 102107. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102107>
- Ghafari, M., Hall, M., Golubchik, T., Ayoubkhani, D., House, T., MacIntyre-Cockett, G. et al. (2024). Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. *Nature*, 626 (8001), 1094–1101. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07029-4>
- Ghali, A., Lacombe, V., Ravaiau, C., Delattre, E., Ghali, M., Urbanski, G. et al. (2023). The relevance of pacing strategies in managing symptoms of post-COVID-19 syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 21 (1), 375. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04229-w>
- Gheorghita, R., Soldanescu, I., Lobiuc, A., Caliman Sturdza, O. A., Filip, R., Constantinescu-Bercu, A. et al. (2024). The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutical approaches. *Frontiers in Immunology*, 15, 1344086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1344086>
- Gibson, A. L., Wagner, D. R. & Heyward, V. H. (2019). *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription* (8th ed.). Champaign IL: Human Kinetics.
- Gil, S., Oliveira Júnior, G. N. de, Sarti, F. M., Filho, W. J., Longobardi, I., Turri, J. A. O. et al. (2023). Acute Muscle Mass Loss Predicts Long-Term Fatigue, Myalgia, and Health Care Costs in COVID-19 Survivors. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24 (1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.11.013>
- Gloeckl, R., Zwick, R. H., Furlinger, U., Schneeberger, T., Leitl, D., Jarosch, I. et al. (2024). Practical Recommendations for Exercise Training in Patients with Long COVID with or without Post-exertional Malaise: A Best Practice Proposal. *Sports Medicine Open*, 10 (1), 47. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00695-8>
- Gorenshtein, A., Leibovitch, L., Liba, T., Stern, S. & Stern, Y. (2024). Gender Disparities in Neurological Symptoms of Long-COVID: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. <https://doi.org/10.1159/000540919>
- Gracia-Ramos, A. E., Martin-Nares, E. & Hernández-Molina, G. (2021). New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*, 10 (12). <https://doi.org/10.3390/cells10123592>
- Greenhouse-Tucknott, A., Butterworth, J. B., Wrightson, J. G., Smeeton, N. J., Critchley, H. D., Dekerle, J. et al. (2022). Toward the unity of pathological and exertional fatigue: A predictive processing model. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 22 (2), 215–228. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00958-x>
- Greenwood, D. C., Mansoubi, M., Bakerly, N. D., Bhatia, A., Collett, J., Davies, H. E. et al. (2024). Physical, cognitive, and social triggers of symptom fluctuations in

- people living with long COVID: an intensive longitudinal cohort study. *The Lancet Regional Health. Europe*, 46, 101082.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101082>
- Griffin, D. O. (2024). Postacute Sequelae of COVID (PASC or Long COVID): An Evidenced-Based Approach. *Open Forum Infectious Diseases*, 11 (9), ofae462.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofae462>
- Guarnieri, J. W., Dybas, J. M., Fazelinia, H., Kim, M. S., Frere, J., Zhang, Y. et al. (2022). Targeted Down Regulation of Core Mitochondrial Genes During SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.19.481089>
- Guntur, V. P., Nemkov, T., Boer, E. de, Mohning, M. P., Baraghoshi, D., Cendali, F. I. et al. (2022). Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites*, 12 (11). <https://doi.org/10.3390/metabo12111026>
- Haering, A., Kottmann, R., Ellert, C. & Loga, I. von. (2023). *Long/Post-COVID-Schweregrade und ihre gesellschaftlichen Folgen: Ergebnisse einer Befragung* (RWI - Leibnitz-Institut für Wirtschaftsforschung, Hrsg.).
- Hamlin, R. E., Pienkos, S. M., Chan, L., Stabile, M. A., Pinedo, K., Rao, M. et al. (2024). Sex differences and immune correlates of Long Covid development, symptom persistence, and resolution. *Science Translational Medicine*, 16 (773), eadr1032. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr1032>
- Hammer, S., Monaca, C., Hoelz, A., Tannheimer, M., Baumgart, S. H., Dornieden, K. et al. (2025). „Im Endeffekt ist man auf sich allein gestellt.“ Eine qualitative Analyse von Versorgungsbarrieren aus der Sicht Long-COVID-Betroffener. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 193, 8–17.
<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2025.01.006>
- Hammer, S., Schmidt, J., Conrad, A., Nos, C., Gellert, C., Ellert, C. et al. (2024). „Der Reha-Gedanke muss bei dieser Erkrankung völlig neu gedacht werden“ – Qualitative Ergebnisse einer Online-Befragung zu Erfahrungen Betroffener mit stationärer Rehabilitation bei Long/Post-COVID. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 188, 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2024.05.007>
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 12 (2), 123–137. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(88\)80004-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(88)80004-6)
- Hart, D. A. (2021). Learning From Human Responses to Deconditioning Environments: Improved Understanding of the "Use It or Lose It" Principle. *Frontiers in Sports and Active Living*, 3, 685845. <https://doi.org/10.3389/fspor.2021.685845>
- Hartung, T. J., Bahmer, T., Chaplinskaya-Sobol, I., Deckert, J., Endres, M., Franzpöter, K. et al. (2024). Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19: a prospective, longitudinal, population-based study. *EClinical Medicine*, 69, 102456. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102456>
- Haunhorst, S., Bloch, W., Wagner, H., Ellert, C., Krüger, K., Vilser, D. C. et al. (2022). Long COVID: a narrative review of the clinical aftermaths of COVID-19 with a focus on the putative pathophysiology and aspects of physical activity. *Oxford Open Immunology*, 3 (1), iqac006. <https://doi.org/10.1093/oxfimm/iqac006>
- Haunhorst, S., Dudziak, D., Scheibenbogen, C., Seifert, M., Sotzny, F., Finke, C. et al. (2024). Towards an understanding of physical activity-induced post-exertional malaise: Insights into microvascular alterations and immunometabolic interactions in post-COVID condition and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02386-8>

- Heidel, K. A., Novak, Z. J. & Dankel, S. J. (2022). Machines and free weight exercises: a systematic review and meta-analysis comparing changes in muscle size, strength, and power. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 62 (8), 1061–1070. <https://doi.org/10.23736/s0022-4707.21.12929-9>
- Hejbøl, E. K., Harbo, T., Agergaard, J., Madsen, L. B., Pedersen, T. H., Østergaard, L. J. et al. (2022). Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *European Journal of Neurology*, 29 (9), 2832–2841. <https://doi.org/10.1111/ene.15435>
- Hernández-Hernández, L., Obeso-Benítez, P., Serrada-Tejeda, S., Sánchez-Herrera-Baeza, P., Rodríguez-Pérez, M. P., Pérez-de-Heredia-Torres, M. et al. (2025). Use of wearables to measure the effects of long COVID on activities of daily living and their relationship to perceived exertion, occupational performance, and quality of life. *Frontiers in Public Health*, 13, 1519204. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1519204>
- Hessenschau. (27.01.2025). *Nach Corona-Infektion: Sina wird ihr Leben lang erschöpft sein (ME/CFS)*, ARD. Verfügbar unter <https://www.youtube.com/watch?v=QTf6C8vclws&t=14s>
- Høeg, T. B., Ladhani, S. & Prasad, V. (2023). How methodological pitfalls have created widespread misunderstanding about long COVID. *BMJ Evidence-Based Medicine*. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2023-112338>
- Hoffmann, K., Stingl, M., O'Mahony, L. & Untersmayr, E. (2024). A Practical Approach to Tailor the Term Long COVID for Diagnostics, Therapy and Epidemiological Research for Improved Long COVID Patient Care. *Infectious Diseases and Therapy*, 13 (9), 1921–1928. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01025-x>
- Horn, M., Wathélet, M., Amad, A., Martignène, N., Lathiere, T., Khelfaoui, K. et al. (2023). Persistent physical symptoms after COVID-19 infection and the risk of Somatic Symptom Disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 166, 111172. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111172>
- Hosseini, P., Fallahi, M. S., Erabi, G., Pakdin, M., Zarezadeh, S. M., Faridzadeh, A. et al. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome and Autoimmune Diseases Following COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 804109. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.804109>
- Hottenrott, K., Hoos, O., Stoll, O. & Blazek, I. (2022). Sportmotorische Fähigkeiten und sportliche Leistungen – Trainingswissenschaft. In A. Güllich & M. Krüger (Hrsg.), *Sport* (S. 563–634). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-64695-3_15
- Hunter, S. K. (2018). Performance Fatigability: Mechanisms and Task Specificity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8 (7), a029728. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029728>
- Ibrahim, A. A., Hussein, H. M., Ali, M. S., Kanwal, R., Acar, T., Shaik, D. H. et al. (2023). A randomized controlled trial examining the impact of low vs. moderate-intensity aerobic training in post-discharge COVID-19 older subjects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27 (9), 4280–4291. https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32338
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). N21-01 - ME/CFS: aktueller Kenntnisstand - Abschlussbericht - Version 1.0.

- Iqbal, N. T., Khan, H., Khalid, A., Mahmood, S. F., Nasir, N., Khanum, I. et al. (2025). Chronic inflammation in post-acute sequelae of COVID-19 modulates gut microbiome: a review of literature on COVID-19 sequelae and gut dysbiosis. *Molecular Medicine*, 31 (1), 22. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00986-6>
- Irum, N., Afzal, T., Faraz, M. H., Aslam, Z. & Rasheed, F. (2023). The role of gut microbiota in depression: an analysis of the gut-brain axis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1185522. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1185522>
- Ivlev, I., Wagner, J., Phillips, T. & Treadwell, J. R. (2025). Interventions for Long COVID: A Narrative Review. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09254-z>
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B. & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 23 (1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Jäkel, B., Kedor, C., Grabowski, P., Wittke, K., Thiel, S., Scherbakov, N. et al. (2021). Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of Translational Medicine*, 19 (1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w>
- Jamal, A., Dalhuisen, T., Gallego Márquez, N., Dziarski, A. D., Uy, J., Walch, S. N. et al. (2024). Post-SARS-CoV-2 Onset Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Symptoms in Two Cohort Studies of COVID-19 Recovery. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.11.08.24316976>
- Jason, L. A., Evans, M., So, S., Scott, J. & Brown, A. (2015). Problems in defining post-exertional malaise. *Journal of Prevention & Intervention in the Community*, 43 (1), 20–31. <https://doi.org/10.1080/10852352.2014.973239>
- Jason, L. A. & Hansel, N. (2024). Conceptual and Methodological Barriers to Understanding Long COVID. *COVID*, 4 (5), 582–591. <https://doi.org/10.3390/covid4050039>
- Jia, G. & Su, C.-H. (2024). Tailored Physical Activity Interventions for Long COVID: Current Approaches and Benefits-A Narrative Review. *Healthcare*, 12 (15). <https://doi.org/10.3390/healthcare12151539>
- Jimeno-Almazán, A., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz, B. J., Courel-Ibáñez, J. et al. (2023). 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*, 134 (1), 95–104. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2022>
- Jimeno-Almazán, A., Franco-López, F., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Sánchez-Agar, J. A., Sánchez-Alcaraz Martínez, B. J. et al. (2022). Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 32 (12), 1791–1801. <https://doi.org/10.1111/sms.14240>
- Jimeno-Almazán, A., Martínez-Cava, A., Buendía-Romero, Á., Franco-López, F., Sánchez-Agar, J. A., Sánchez-Alcaraz, B. J. et al. (2022). Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 17 (8), 2199–2208. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03039-0>
- Joffe, A. R. & Elliott, A. (2023). Long COVID as a functional somatic symptom disorder caused by abnormally precise prior expectations during Bayesian perceptual processing: A new hypothesis and implications for pandemic response. *SAGE Open Medicine*, 11, 20503121231194400. <https://doi.org/10.1177/20503121231194400>

- Kachaner, A., Lemogne, C., Dave, J., Ranque, B., Broucker, T. de & Meppiel, E. (2022). Somatic symptom disorder in patients with post-COVID-19 neurological symptoms: a preliminary report from the somatic study (Somatic Symptom Disorder Triggered by COVID-19). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327899>
- Kahlert, C. R., Strahm, C., Güsewell, S., Cusini, A., Brucher, A., Goppel, S. et al. (2023). Post-Acute Sequelae After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Viral Variant and Vaccination Status: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Clinical Infectious Diseases*, 77 (2), 194–202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad143>
- Kapfhammer, H.-P. (2010). Psychosomatische Medizin – Geschichte, Definition, Extension, Organisation. *Psychiatrie und Psychotherapie*, 6 (4), 216–229. <https://doi.org/10.1007/s11326-010-0133-6>
- Kerling, A., Beyer, S., Dirks, M., Scharbau, M., Hennemann, A.-K., Dopfer-Jablonka, A. et al. (2024). Effects of a randomized-controlled and online-supported physical activity intervention on exercise capacity, fatigue and health related quality of life in patients with post-COVID-19 syndrome. *BMJ Clinical Research*, 16 (1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00817-5>
- Khakban, I., Jain, S., Gallab, J., Dharmaraj, B., Zhou, F., Lokker, C. et al. (2025). Impact of the COVID-19 Pandemic and the 2021 National Institute for Health and Care Excellence Guidelines on Public Perspectives Toward Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Thematic and Sentiment Analysis on Twitter (Rebranded as X). *Journal of Medical Internet Research*, 27, e65087. <https://doi.org/10.2196/65087>
- Kieffer, S., Krüger, A.-L., Haiduk, B. & Grau, M. (2024). Individualized and Controlled Exercise Training Improves Fatigue and Exercise Capacity in Patients with Long-COVID. *Biomedicines*, 12 (11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112445>
- Klein, J., Wood, J., Jaycox, J. R., Dhodapkar, R. M., Lu, P., Gehlhausen, J. R. et al. (2023). Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*, 623 (7985), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y>
- Klinkhammer, S., Duits, A. A., Deckers, K., Horn, J., Slooter, A. J. C., Verwijk, E. et al. (2024). A Biopsychosocial Approach to Persistent Post-COVID-19 Fatigue and Cognitive Complaints: Results of the Prospective Multicenter NeNeSCo Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 105 (5), 826–834. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.12.014>
- Klok, F. A., Boon, G. J. A. M., Barco, S., Endres, M., Geelhoed, J. J. M., Knauss, S. et al. (2020). The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *The European Respiratory Journal*, 56 (1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- Kluger, B. M., Krupp, L. B. & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80 (4), 409–416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
- Knoop, H., Prins, J. B., Moss-Morris, R. & Bleijenberg, G. (2010). The central role of cognitive processes in the perpetuation of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 68 (5), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.022>
- Koh, Y. S., Asharani, P. V., Devi, F., Roystonn, K., Wang, P., Vaingankar, J. A. et al. (2022). A cross-sectional study on the perceived barriers to physical activity and their associations with domain-specific physical activity and sedentary behaviour. *BMC Public Health*, 22 (1), 1051. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13431-2>

- Kokkinos, P., Faselis, C., Samuel, I. B. H., Pittaras, A., Doumas, M., Murphy, R. et al. (2022). Cardiorespiratory Fitness and Mortality Risk Across the Spectra of Age, Race, and Sex. *Journal of the American College of Cardiology*, 80 (6), 598–609. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.031>
- Kornder, N., Baum, E., Maisel, P. & Lindner, N. (2023). Müdigkeit – Update der S3-Leitlinie. *Zeitschrift Für Allgemeinmedizin*, 99 (3), 127–132. <https://doi.org/10.1007/s44266-023-00045-z>
- Korth, J., Steenblock, C., Walther, R., Barbir, M., Husung, M. & Velthof, A. (2024). A Single-Center Pilot Study of Therapeutic Apheresis in Patients with Severe Post-COVID Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 56 (12), 869–874. <https://doi.org/10.1055/a-2445-8593>
- Kostka, K., Roel, E., Trinh, N. T. H., Mercadé-Besora, N., Delmestri, A., Mateu, L. et al. (2023). "The burden of post-acute COVID-19 symptoms in a multinational network cohort analysis". *Nature Communications*, 14 (1), 7449. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42726-0>
- Krüger, A.-L., Haiduk, B. & Grau, M. (2024). Identifying Factors That Might Affect Outcomes of Exercise-Based Therapies in Long-COVID. *Diseases*, 12 (11). <https://doi.org/10.3390/diseases12110293>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46 (10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kupferschmitt, A. & Köllner, V. (2023). Psychotherapeutische Begleitung bei Post-COVID-Syndrom. *Die Psychotherapie*, 68 (6), 475–488. <https://doi.org/10.1007/s00278-023-00691-5>
- Ladlow, P., Bennett, A. N. & O'Sullivan, O. (2024). Exercise Therapy for Post-COVID-19 Condition-Does No Harm. *JAMA Network Open*, 7 (4), e246959. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.6959>
- Lai, Y.-J., Liu, S.-H., Manachevakul, S., Lee, T.-A., Kuo, C.-T. & Bello, D. (2023). Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Frontiers in Medicine*, 10, 1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>
- Langeskov-Christensen, M., Bisson, E. J., Finlayson, M. L. & Dalgas, U. (2017). Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *Journal of the Neurological Sciences*, 373, 307–320. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.002>
- Lapiente, D., Winkler, T. H. & Tenbusch, M. (2024). B-cell and antibody responses to SARS-CoV-2: infection, vaccination, and hybrid immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 21 (2), 144–158. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01095-w>
- Larun, L., Brurberg, K. G., Odgaard-Jensen, J. & Price, J. R. (2019). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 (10), CD003200. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003200.pub8>
- Ledebur, K., Wiedermann, M., Puta, C., Thurner, S., Klimek, P. & Brockmann, D. (2025). Wearable data reveals distinct characteristics of individuals with persistent symptoms after a SARS-CoV-2 infection. *npj Digital Medicine*, 8 (1), 167. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01456-x>
- Lee, C.-H. & Giuliani, F. (2019). The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Frontiers in Immunology*, 10, 1696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01696>
- Lee, J.-S., Sato, W. & Son, C.-G. (2024). Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-

- analysis. *Autoimmunity Reviews*, 23 (2), 103484. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103484>
- Legler, F., Meyer-Arndt, L., Mödl, L., Kedor, C., Freitag, H., Stein, E. et al. (2023). Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. *EClinical Medicine*, 63, 102146. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102146>
- Leitner, B. P., Joseph, P., Quast, A. F., Ramirez, M. A., Heerdt, P. M., Villalobos, J. G. et al. (2024). The metabolic and physiologic impairments underlying long COVID associated exercise intolerance. *Pulmonary Circulation*, 14 (4), e70009. <https://doi.org/10.1002/pul2.70009>
- Lemhöfer, C., Sturm, C., Loudovici-Krug, D., Guntenbrunner, C., Bülow, M., Reuken, P. et al. (2023). Quality of life and ability to work of patients with Post-COVID syndrome in relation to the number of existing symptoms and the duration since infection up to 12 months: a cross-sectional study. *Quality of Life Research*, 32 (7), 1991–2002. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03369-2>
- Lemogne, C., Gouraud, C., Pitron, V. & Ranque, B. (2023). Why the hypothesis of psychological mechanisms in long COVID is worth considering. *Journal of Psychosomatic Research*, 165, 111135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111135>
- Lenaert, B., Bennett, M., Boddez, Y. & van Heugten, C. (2021). The influence of nocebo information on fatigue and urge to stop: An experimental investigation. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 72, 101656. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2021.101656>
- Lenaert, B., Jansen, R. & van Heugten, C. M. (2018). You make me tired: An experimental test of the role of interpersonal operant conditioning in fatigue. *Behaviour Research and Therapy*, 103, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.01.006>
- Leng, A., Shah, M., Ahmad, S. A., Premraj, L., Wildi, K., Li Bassi, G. et al. (2023). Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells*, 12 (5). <https://doi.org/10.3390/cells12050816>
- Lier, J., Stoll, K., Obrig, H., Baum, P., Deterding, L., Bernsdorff, N. et al. (2022). Neuropsychiatric phenotype of post COVID-19 syndrome in non-hospitalized patients. *Frontiers in Neurology*, 13, 988359. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.988359>
- Lippi, G., Mattiuzzi, C. & Sanchis-Gomar, F. (2024). Physical Activity, Long-COVID, and Inactivity: A Detrimental Endless Loop. *Journal of Physical Activity & Health*, 21 (5), 420–422. <https://doi.org/10.1123/jpah.2024-0057>
- Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L. K. S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H. et al. (2024). Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9 (1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Lopes, T. R., Pereira, H. M. & Silva, B. M. (2022). Perceived Exertion: Revisiting the History and Updating the Neurophysiology and the Practical Applications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114439>
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A. et al. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11 (1), 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Luo, B., Xiang, D., Ji, X., Chen, X., Li, R., Zhang, S. et al. (2024). The anti-inflammatory effects of exercise on autoimmune diseases: A 20-year systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 13 (3), 353–367. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.02.002>

- Lutaud, R., Verger, P., Peretti-Watel, P. & Eldin, C. (2024). When the patient is making the (wrong?) diagnosis: a biographical approach to patients consulting for presumed Lyme disease. *Family Practice*, 41 (4), 534–542. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmac116>
- M. Felicia, C., Abigail, T., Austin J., C. & David J., D. (2022). Lack of Time is Still the Main Barrier to Exercise and Physical Activity in the Elderly, Although Less So than Younger and Middle-Aged Participants. *Journal of Family Medicine and Disease Prevention*, 8 (2). <https://doi.org/10.23937/2469-5793/1510151>
- Ma, Q., Liu, J., Liu, Q., Kang, L., Liu, R., Jing, W. et al. (2021). Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4 (12), e2137257. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37257>
- Machado, F. V. C., Meys, R., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Goërtz, Y. M. J., van Herck, M. et al. (2021). Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19 (1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01691-2>
- Malik, P., Patel, K., Pinto, C., Jaiswal, R., Tirupathi, R., Pillai, S. et al. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 94 (1), 253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
- Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E. & Jaber, W. (2018). Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Network Open*, 1 (6), e183605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>
- Mansoubi, M., Richards, T., Ainsworth-Wells, M., Fleming, R., Leveridge, P., Shepherd, C. et al. (2025). Understanding symptom clusters, diagnosis and healthcare experiences in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and long COVID: a cross-sectional survey in the UK. *BMJ Open*, 15 (4), e094658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-094658>
- Martin, E. M., Rupprecht, S., Schrenk, S., Kattlun, F., Utech, I., Radscheidt, M. et al. (2023). A hypoarousal model of neurological post-COVID syndrome: the relation between mental fatigue, the level of central nervous activation and cognitive processing speed. *Journal of Neurology*, 270 (10), 4647–4660. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11819-7>
- Martínez de Toda, I., González-Sánchez, M., Díaz-Del Cerro, E., Valera, G., Caracedo, J. & Guerra-Pérez, N. (2023). Sex differences in markers of oxidation and inflammation. Implications for ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 211, 111797. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111797>
- Martone, A. M., Tosato, M., Ciciarello, F., Galluzzo, V., Zazzara, M. B., Pais, C. et al. (2022). Sarcopenia as potential biological substrate of long COVID-19 syndrome: prevalence, clinical features, and risk factors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13 (4), 1974–1982. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12931>
- Matta, J., Wiernik, E., Robineau, O., Carrat, F., Touvier, M., Severi, G. et al. (2022). Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Internal Medicine*, 182 (1), 19–25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>

- Mattarozzi, K., Bagnis, A., Capucci, F., Cremonini, V., Palma, A. de, Mazzoni, R. et al. (2025). Nocebo effects and health perception during infectious threats: A pandemic lesson. *Heliyon*, 11 (5), e42963. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42963>
- McCoy, C. E. (2017). Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 18 (6), 1075–1078. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.8.35985>
- McDonald, E., Pittet, L. F., Barry, S. E., Bonten, M., Campbell, J., Croda, J. et al. (2024). Antecedent and persistent symptoms in COVID-19 and other respiratory illnesses: insights from prospectively collected data in the BRACE trial. *The Journal of Infection*, 106267. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106267>
- McDowell, C. P., Tyner, B., Shrestha, S., McManus, L., Comaskey, F., Harrington, P. et al. (2025). Effectiveness and tolerance of exercise interventions for long COVID: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 15 (3), e082441. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-082441>
- Mendes, D., Alves, C. & Batel-Marques, F. (2017). Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. *BMC Medicine*, 15 (1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0875-8>
- Millet, G. Y., Bertrand, M. F., Lapole, T., Féasson, L., Rozand, V. & Hupin, D. (2023). Measuring objective fatigability and autonomic dysfunction in clinical populations: How and why? *Frontiers in Sports and Active Living*, 5. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1140833>
- Miyake, E. & Martin, S. (2021). Long Covid: Online patient narratives, public health communication and vaccine hesitancy. *Digital Health*, 7, 20552076211059649. <https://doi.org/10.1177/20552076211059649>
- Molnar, T., Lehoczki, A., Fekete, M., Varnai, R., Zavori, L., Erdo-Bonyar, S. et al. (2024). Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01165-5>
- Monte, A. L., Da do Nascimento Faustino Silva, J. K. T., Oliveira, M. D. de, Farah, B. Q., Kanegusuku, H., Almeida Correia, M. de et al. (2025). Dropouts in exercise rehabilitation program in patients with Long COVID: A systematic review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002719>
- Montes-Ibarra, M., Oliveira, C. L. P., Orsso, C. E., Landi, F., Marzetti, E. & Prado, C. M. (2022). The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. *Clinics in Geriatric Medicine*, 38 (3), 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.03.004>
- Montoy, J. C. C., Ford, J., Yu, H., Gottlieb, M., Morse, D., Santangelo, M. et al. (2023). Prevalence of Symptoms ≤ 12 Months After Acute Illness, by COVID-19 Testing Status Among Adults - United States, December 2020-March 2023. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72 (32), 859–865. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7232a2>
- Moore, S. C., Patel, A. V., Matthews, C. E., Berrington de Gonzalez, A., Park, Y., Katki, H. A. et al. (2012). Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Medicine*, 9 (11), e1001335. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>
- Morfeld, M., Kirchberger, I. & Bullinger, M. (2011). *SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand* (2., ergänzte und überarbeitete Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Morishita, S., Tsubaki, A., Takabayashi, T. & Fu, J. B. (2018). Relationship between the rating of perceived exertion scale and the load intensity of resistance training.

- Strength and Conditioning Journal*, 40 (2), 94–109.
<https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000373>
- Moyse, E., Krantic, S., Djellouli, N., Roger, S., Angoulvant, D., Debacq, C. et al. (2022). Neuroinflammation: A Possible Link Between Chronic Vascular Disorders and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 827263. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827263>
- Müller, L. & Di Benedetto, S. (2024). The impact of COVID-19 on accelerating of immunosenescence and brain aging. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 1471192. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1471192>
- Mustonen, T., Kanerva, M., Luukkonen, R., Lantto, H., Uusitalo, A. & Piirilä, P. (2024). Cardiopulmonary exercise testing in long covid shows the presence of dysautonomia or chronotropic incompetence independent of subjective exercise intolerance and fatigue. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24 (1), 413. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04081-w>
- Nacul, L. C., Mudie, K., Kingdon, C. C., Clark, T. G. & Lacerda, E. M. (2018). Hand Grip Strength as a Clinical Biomarker for ME/CFS and Disease Severity. *Frontiers in Neurology*, 9, 992. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00992>
- Naik, H., Shao, S., Tran, K. C., Wong, A. W., Russell, J. A., Khor, E. et al. (2022). Evaluating fatigue in patients recovering from COVID-19: validation of the fatigue severity scale and single item screening questions. *Health and Quality of Life Outcomes*, 20 (1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-02082-x>
- Naik, H., Wilton, J., Tran, K. C., Janjua, N. Z., Levin, A. & Zhang, W. (2024). Long-term Health-related Quality of Life in Working-age COVID-19 Survivors: A Cross-sectional Study. *The American Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.05.016>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2020). *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. Verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- National Institute of Health. (2022). *COVID-19 Treatment Guidelines. Section: Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Update from 08. August 2022*. Verfügbar unter https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_43.pdf
- Nehme, M., Chappuis, F., Kaiser, L., Assal, F. & Guessous, I. (2022). The Prevalence, Severity, and Impact of Post-COVID Persistent Fatigue, Post-Exertional Malaise, and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of General Internal Medicine*, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07882-x>
- Nelson, B. W., Low, C. A., Jacobson, N., Areán, P., Torous, J. & Allen, N. B. (2020). Guidelines for wrist-worn consumer wearable assessment of heart rate in biobehavioral research. *npj Digital Medicine*, 3, 90. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0297-4>
- Nguyen, K. H., Bao, Y., Mortazavi, J., Allen, J. D., Chocano-Bedoya, P. O. & Corlin, L. (2024). Prevalence and Factors Associated with Long COVID Symptoms among U.S. Adults, 2022. *Vaccines*, 12 (1). <https://doi.org/10.3390/vaccines12010099>
- Nguyen, N. N., van Hoang, T., Dao, T. L., Dudouet, P., Eldin, C. & Gautret, P. (2022). Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 41 (4), 515–545. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04417-4>

- Nickel, B., Barratt, A., Copp, T., Moynihan, R. & McCaffery, K. (2017). Words do matter: a systematic review on how different terminology for the same condition influences management preferences. *BMJ Open*, 7 (7), e014129. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014129>
- Nielsen, T. B., Leth, S., Pedersen, M., Harbo, H. D., Nielsen, C. V., Laursen, C. H. et al. (2022). Mental Fatigue, Activities of Daily Living, Sick Leave and Functional Status among Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (22). <https://doi.org/10.3390/ijerph192214739>
- 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>
- Niu, X., Bao, W., Luo, Z., Du, P., Zhou, H., Liu, H. et al. (2025). The association among individual gray matter volume of frontal-limbic circuitry, fatigue susceptibility, and comorbid neuropsychiatric symptoms following COVID-19. *NeuroImage*, 306, 121011. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121011>
- Noakes, T. D. (2012). Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Frontiers in Physiology*, 3, 82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00082>
- Nordin, Å., Taft, C., Lundgren-Nilsson, Å. & Dencker, A. (2016). Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 16, 62. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>
- Nshimirimana, D. A., Kokonya, D., Gitaka, J., Wesonga, B., Mativo, J. N. & Rukani-kigitero, J. M. V. (2023). Impact of COVID-19 on health-related quality of life in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Global Public Health*, 3 (10), e0002137. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002137>
- Office for National Statistics. (2024). Self reported coronavirus (COVID-19) infections and associated symptoms, England and Scotland: November 2023 to March 2024.
- Ogden, J., Branson, R., Bryett, A., Campbell, A., Febles, A., Ferguson, I. et al. (2003). What's in a name? An experimental study of patients' views of the impact and function of a diagnosis. *Family Practice*, 20 (3), 248–253. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm304>
- Oliveira, M. R., Hoffman, M., Jones, A. W., Holland, A. E. & Borghi-Silva, A. (2024). Effect of Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, Fatigue, and Peripheral Muscle Strength in Patients With Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2024.01.007>
- Oliveira Almeida, K. de, Nogueira Alves, I. G., Queiroz, R. S. de, Castro, M. R. de, Gomes, V. A., Santos Fontoura, F. C. et al. (2023). A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. *Chronic Illness*, 19 (2), 279–303. <https://doi.org/10.1177/17423953221089309>
- O'Mahoney, L. L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., Zhang, A. et al. (2023). The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine*, 55, 101762. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>

- Opielinski, L. E., Uhrich, T. D., Haischer, M. H., Beilfuss, R. N., Mirkes Clark, L. M., Kroner, K. M. et al. (2025). COVID-19 and the impact of physical activity on persistent symptoms. *Frontiers in Sports and Active Living*, 7, 1560023. <https://doi.org/10.3389/fspor.2025.1560023>
- Ortega-Martin, E. & Alvarez-Galvez, J. (2025). Living With Long COVID: Everyday Experiences, Health Information Barriers and Patients' Quality of Life. *Health Expectations*, 28 (3), e70290. <https://doi.org/10.1111/hex.70290>
- Östlind, E., Tornberg, Å. B., Ekstrand, E., Axén, I., Brogårdh, C., Fänge, A. M. et al. (2025). Sedentary behaviour and level of physical activity among people with post COVID-19 condition: associated factors and changes over time. *BMC Research Notes*, 18 (1), 119. <https://doi.org/10.1186/s13104-025-07177-4>
- Paffrath, A., Kim, L., Kedor, C., Stein, E., Rust, R., Freitag, H. et al. (2024). *Repeated Hand Grip Strength is an Objective Marker for Disability and Severity of Key Symptoms in Post-COVID ME/CFS*. <https://doi.org/10.1101/2024.01.25.24301776>
- Paolucci, E. M., Loukov, D., Bowdish, D. M. E. & Heisz, J. J. (2018). Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. *Biological Psychology*, 133, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.015>
- Pathak, A. & Agrawal, D. K. (2025). Role of Gut Microbiota in Long COVID: Impact on Immune Function and Organ System Health. *Archives of Microbiology & Immunology*, 9 (1), 38–53.
- Pedersen, B. K. & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 Suppl 3, 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Peluso, M. J. & Deeks, S. G. (2024). Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell*, 187 (20), 5500–5529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054>
- Peppercorn, K., Edgar, C. D., Kleffmann, T. & Tate, W. P. (2023). A pilot study on the immune cell proteome of long COVID patients shows changes to physiological pathways similar to those in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Scientific Reports*, 13 (1), 22068. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49402-9>
- Perumal, R., Shunmugam, L., Naidoo, K., Wilkins, D., Garzino-Demo, A., Brechot, C. et al. (2023). Biological mechanisms underpinning the development of long COVID. *iScience*, 26 (6), 106935. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106935>
- Peter, R. S., Nieters, A., Göpel, S., Merle, U., Steinacker, J. M., Deibert, P. et al. (2025). Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Medicine*, 22 (1), e1004511. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004511>
- Pham, A., Smith, J., Card, K. G., Byers, K. A. & Khor, E. (2024). Exploring social determinants of health and their impacts on self-reported quality of life in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*, 14 (1), 30410. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81275-4>
- Poethko-Müller, C., Schaffrath Rosario, A., Sarganas, G., Ordonez Cruickshank, A., Scheidt-Nave, C. & Schlack, R. (2024). Fatigue in der Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2023). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-024-03950-1>
- Pouliopoulou, D. V., Hawthorne, M., Macdermid, J. C., Billias, N., Miller, E., Quinn, K. et al. (2025). Prevalence and Impact of Postexertional Malaise on Recovery in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review With Meta-analysis.

- Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2025.01.471>
- Radbruch, L., Sabatowski, R., Elsner, F., Everts, J., Mendoza, T. & Cleeland, C. (2003). Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25 (5), 449–458. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(03\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(03)00073-3)
- Radoschewski, M. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43 (3), 165–189. <https://doi.org/10.1007/s001030050033>
- Raizen, D. M., Mullington, J., Anaclet, C., Clarke, G., Critchley, H., Dantzer, R. et al. (2023). Beyond the symptom: the biology of fatigue. *Sleep*, 46 (9). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad069>
- Ramírez-Vélez, R., Legarra-Gorgoñon, G., Oscoz-Ochandorena, S., García-Alonso, Y., García-Alonso, N., Oteiza, J. et al. (2023). Reduced muscle strength in patients with long-COVID-19 syndrome is mediated by limb muscle mass. *Journal of Applied Physiology*, 134 (1), 50–58. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00599.2022>
- Rando, H. M., Bennett, T. D., Byrd, J. B., Bramante, C., Callahan, T. J., Chute, C. G. et al. (2021). Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>
- Rappelt, L., Held, S., Leicht, M., Wicker, P. & Donath, L. (2022). Similar strength gains at lower perceived efforts via cluster set vs. traditional home-based online training: A 6 weeks randomized controlled trial. *Frontiers in Sports and Active Living*, 4, 968258. <https://doi.org/10.3389/fspor.2022.968258>
- Rebello, C. J., Axelrod, C. L., Reynolds, C. F., Greenway, F. L. & Kirwan, J. P. (2022). Exercise as a Moderator of Persistent Neuroendocrine Symptoms of COVID-19. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 50 (2), 65–72. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000284>
- Reinhardt, K., Scriba, P. C. & Hallek, M. (2022). Post-COVID-Syndrom (PCS). Bekanntmachung der Bundesärztekammer. *Deutsches Ärzteblatt Online*. https://doi.org/10.3238/arztebl.2022.Stellungnahme_PCS
- Renz-Polster, H. & Scheibenbogen, C. (2022). Wenn COVID nicht aufhört: Post-COVID-Verläufe mit Fatigue und Belastungsintoleranz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 147 (20), 1320–1330. <https://doi.org/10.1055/a-1849-8953>
- Rinaldo, R. F., Mondoni, M., Parazzini, E. M., Pitari, F., Brambilla, E., Luraschi, S. et al. (2021). Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *The European Respiratory Journal*, 58 (2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00870-2021>
- Robert Koch-Institut. (2023). *COVID-19-Dashboard*. Verfügbar unter <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>
- Robert Koch-Institut. (2025). *7-Tage-Inzidenz der COVID-19-Fälle in Deutschland*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15161814>
- Roberts, A. (2023). The biopsychosocial model: Its use and abuse. *Medicine, Health Care & Philosophy*, 26 (3), 367–384. <https://doi.org/10.1007/s11019-023-10150-2>
- Robertson, R. J., Goss, F. L., Dube, J., Rutkowski, J., Dupain, M., Brennan, C. et al. (2004). Validation of the adult OMNI scale of perceived exertion for cycle ergometer exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36 (1), 102–108. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000106169.35222.8B>
- Rocha, J. Q. S., Caputo, E. L., Vieira, Y. P., Afonso, M. D. S., Duro, S. M. S. & Oliveira Saes, M. de. (2023). Physical activity status prevents symptoms of long

- covid: Sulcovid-19 survey. *BMC Sports Science, Medicine & Rehabilitation*, 15 (1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00782-5>
- Rohrhofer, J., Graninger, M., Lettenmaier, L., Schweighardt, J., Gentile, S. A., Koidl, L. et al. (2023). Association between Epstein-Barr-Virus reactivation and development of Long-COVID fatigue. *Allergy*, 78 (1), 297–299. <https://doi.org/10.1111/all.15471>
- Rosa-Souza, F. J., Freire, Y. A., Galliano, L. M., Dalton-Alves, F., Lima Pinto, J. C. B. de, Godtsfriedt, C. E. S. et al. (2024). Association of physical symptoms with accelerometer-measured movement behaviors and functional capacity in individuals with Long COVID. *Scientific Reports*, 14 (1), 20652. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71589-8>
- Rudroff, T. (2023). The challenges of post-COVID-19 fatigue research. *Frontiers in Psychology*, 14, 1120928. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1120928>
- Rupp, S. K., Weimer, K., Goebel-Stengel, M., Enck, P., Zipfel, S. & Stengel, A. (2022). Is the Pandemic Wearing Us Out? A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Fatigue in Adult Twins without Previous SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (23). <https://doi.org/10.3390/jcm11237067>
- Sah, P., Fitzpatrick, M. C., Zimmer, C. F., Abdollahi, E., Juden-Kelly, L., Moghadas, S. M. et al. (2021). Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118 (34). <https://doi.org/10.1073/pnas.2109229118>
- Sanal-Hayes, N. E. M., Mclaughlin, M., Hayes, L. D., Mair, J. L., Ormerod, J., Carless, D. et al. (2023). A scoping review of 'Pacing' for management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): lessons learned for the long COVID pandemic. *Journal of Translational Medicine*, 21 (1), 720. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04587-5>
- Sánchez-García, J. C., Rentero Moreno, M., Piqueras-Sola, B., Cortés-Martín, J., Liñán-González, A., Mellado-García, E. et al. (2023). Physical Therapies in the Treatment of Post-COVID Syndrome: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11 (8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082253>
- San-Millán, I. (2023). The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12 (4). <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>
- Saris, C. G. J., van Engelen, B. G. M., Janssen, M. C. H., Kusters, B., Rodenburg, R. J. T., Sluijs, D. E. et al. (2025). Should we be careful with exercise in post-exertional malaise after long COVID? *Nature Communications*, 16 (1), 1724. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56427-3>
- Saunders, E. G., Pouliopoulou, D. V., Miller, E., Billias, N., Macdermid, J. C., Brunton, L. et al. (2025). Rehabilitation interventions and outcomes for post-COVID condition: a scoping review. *BMJ Public Health*, 3 (1), e001827. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2024-001827>
- Saxena, A. & Mautner, J. (2024). A Disease Hidden in Plain Sight: Pathways and Mechanisms of Neurological Complications of Post-acute Sequelae of COVID-19 (NC-PASC). *Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04421-z>
- Scheibenbogen, C., Bellmann-Strobl, J. T., Heindrich, C., Wittke, K., Stein, E., Franke, C. et al. (2023). Fighting Post-COVID and ME/CFS - development of curative therapies. *Frontiers in Medicine*, 10, 1194754. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1194754>

- Scheibenbogen, C. & Wirth, K. J. (2025). Key Pathophysiological Role of Skeletal Muscle Disturbance in Post COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Accumulated Evidence. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 16 (1), e13669. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13669>
- Scherer, L. D., Zikmund-Fisher, B. J., Fagerlin, A. & Tarini, B. A. (2013). Influence of "GERD" label on parents' decision to medicate infants. *Pediatrics*, 131 (5), 839–845. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3070>
- Schett, G. & Neurath, M. F. (2018). Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nature Communications*, 9 (1), 3261. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05800-6>
- Schmaling, K. B. & Patterson, T. L. (2019). The association of major life events with chronic fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 125, 109810. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109810>
- Schmidt, J., Reinold, J., Klinger, R. & Benson, S. (2022). Systemische Entzündung, „Sickness Behavior“ und Erwartungsprozesse : Welche Rolle spielen Erwartungen bei entzündungsassoziierten Symptomen? *Schmerz*, 36 (3), 166–171. <https://doi.org/10.1007/s00482-021-00602-0>
- Schneider, A., Huber, L., Lohse, J., Linde, K., Greissel, A., Sattel, H. et al. (2023). Association between somatic symptom disorder and symptoms with daily life impairment after SARS-CoV-2 infection - results from a population-based cross-sectional study. *Journal of Psychosomatic Research*, 168, 111230. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111230>
- Schwendinger, F., Knaier, R., Radtke, T. & Schmidt-Trucksäss, A. (2023). Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. *Sports Medicine*, 53 (1), 51–74. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01751-7>
- Schwendinger, F., Knaier, R. & Schmidt-Trucksäss, A. (2023). Concerns regarding a suggested long COVID paradigm. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 11 (4), e33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00094-2)
- Seiler, A., Fagundes, C. P. & Christian, L. M. (2020). The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In A. Choukèr (Hrsg.), *Stress Challenges and Immunity in Space* (S. 71–92). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6
- Serapide, F., Talarico, M., Rotundo, S., Pascale, V., Serraino, R., Trecarichi, E. M. et al. (2024). Lights and Shadows of Long COVID: Are Latent Infections the Real Hidden Enemy? *Journal of Clinical Medicine*, 13 (23). <https://doi.org/10.3390/jcm13237124>
- Sevillano-Castaño, A. I., Peroy-Badal, R., Torres-Castro, R., Cañuelo-Márquez, A. M., Rozalén-Bustín, M., Modrego-Navarro, Á. et al. (2023). Test–Retest Reliability and Minimal Detectable Change in Chester Step Test and 1-Minute Sit-to-Stand Test in Long COVID Patients. *Applied Sciences*, 13 (14), 8464. <https://doi.org/10.3390/app13148464>
- Shah, D. P., Thaweethai, T., Karlson, E. W., Bonilla, H., Horne, B. D., Mullington, J. M. et al. (2025). Sex Differences in Long COVID. *JAMA Network Open*, 8 (1), e2455430. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.55430>
- Shang, C., Liu, Z., Zhu, Y., Lu, J., Ge, C., Zhang, C. et al. (2021). SARS-CoV-2 Causes Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy Impairment. *Frontiers in Microbiology*, 12, 780768. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.780768>
- Shatz, I. (2024). Assumption-checking rather than (just) testing: The importance of visualization and effect size in statistical diagnostics. *Behavior Research Methods*, 56 (2), 826–845. <https://doi.org/10.3758/s13428-023-02072-x>

- Shoraka, S., Samarasinghe, A. E., Ghaemi, A. & Mohebbi, S. R. (2023). Host mitochondria: more than an organelle in SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1228275. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1228275>
- Sick, J. & König, D. (2023). Exercise Training in Non-Hospitalized Patients with Post-COVID-19 Syndrome-A Narrative Review. *Healthcare*, 11 (16). <https://doi.org/10.3390/healthcare11162277>
- Sick, J., Steinbacher, V., Kotnik, D., König, F., Recking, T., Bengsch, D. et al. (2024). Exercise rehabilitation in post COVID-19 patients: a randomized controlled trial of different training modalities. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.24.08487-9>
- Silva, M. J. A., Ribeiro, L. R., Gouveia, M. I. M., Marcelino, B. D. R., Santos, C. S. D., Lima, K. V. B. et al. (2023). Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses*, 15 (2). <https://doi.org/10.3390/v15020553>
- B. Singh, T. Olds, R. Curtis, D. Dumuid, R. Virgara, A. Watson et al. (2023). Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *British Journal of Sports Medicine*, 57 (18), 1203–1209. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106195>
- Singh, I., Joseph, P., Heerd, P. M., Cullinan, M., Lutchmansingh, D. D., Gulati, M. et al. (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>
- S. J. Singh, E. Daynes, H. J. C. McAuley, B. Raman, N. J. Greening, T. Chalder et al. (2023). Balancing the value and risk of exercise-based therapy post-COVID-19: a narrative review. *European Respiratory Review: an Official Journal of the European Respiratory Society*, 32 (170). <https://doi.org/10.1183/16000617.01110-2023>
- Sitlinger, A. & Zafar, S. Y. (2018). Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 27 (4), 675–684. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.05.008>
- Sivan, M., Smith, A. B., Osborne, T., Goodwin, M., Lawrence, R. R., Baley, S. et al. (2024). Long COVID Clinical Severity Types Based on Symptoms and Functional Disability: A Longitudinal Evaluation. *Journal of Clinical Medicine*, 13 (7). <https://doi.org/10.3390/jcm13071908>
- Smith, P., Pauw, R. de, van Cauteren, D., Demarest, S., Drieskens, S., Cornelissen, L. et al. (2023). Post COVID-19 condition and health-related quality of life: a longitudinal cohort study in the Belgian adult population. *BMC Public Health*, 23 (1), 1433. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16336-w>
- Steiber, N. (2016). Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PloS one*, 11 (10), e0163917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163917>
- Stein, E., Heindrich, C., Wittke, K., Kedor, C., Rust, R., Freitag, H. et al. (2025). Efficacy of repeated immunoadsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated β 2-adrenergic receptor autoantibodies: a prospective cohort study. *The Lancet Regional Health. Europe*, 49, 101161. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101161>
- Stein, S. R., Ramelli, S. C., Grazioli, A., Chung, J.-Y., Singh, M., Yinda, C. K. et al. (2022). SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*, 612 (7941), 758–763. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>

- Steins Bisschop, C. N., Courneya, K. S., Velthuis, M. J., Monninkhof, E. M., Jones, L. W., Friedenreich, C. et al. (2015). Control group design, contamination and drop-out in exercise oncology trials: a systematic review. *PloS one*, 10 (3), e0120996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120996>
- Štěpánek, L., Nakládalová, M., Sovová, E., Štěpánek, L., Boriková, A., Sovová, M. et al. (2023). COVID-19 reduces cardiorespiratory fitness even months after a mild to moderate acute phase: a retrospective cohort study. *Infectious Diseases*, 55 (10), 684–693. <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2228408>
- Stevens, S., Snell, C., Stevens, J., Keller, B. & VanNess, J. M. (2018). Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 242. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00242>
- Stockwell, S., Trott, M., Tully, M., Shin, J., Barnett, Y., Butler, L. et al. (2021). Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 7 (1), e000960. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000960>
- Stortz, M., Klimpke, P., Kommer, A., Gründer, P., Steenken, L., Dresel, C. et al. (2025). Immunoabsorption study Mainz in adults with post-COVID syndrome (IAMPOCO)-a single-blinded sham-controlled crossover trial to evaluate the effect of immunoabsorption on post-COVID syndrome. *Trials*, 26 (1), 119. <https://doi.org/10.1186/s13063-025-08825-7>
- Streng, L. W. J. M., Wijs, C. J. de, Raat, N. J. H., Specht, P. A. C., Sneiders, D., van der Kaaij, M. et al. (2022). In Vivo and Ex Vivo Mitochondrial Function in COVID-19 Patients on the Intensive Care Unit. *Biomedicines*, 10 (7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071746>
- Stussman, B., Calco, B., Norato, G., Gavin, A., Chigurupati, S., Nath, A. et al. (2024). Mixed methods system for the assessment of post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an exploratory study. *BMJ Neurology Open*, 6 (1), e000529. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000529>
- Stussman, B., Camarillo, N., McCrossin, G., Stockman, M., Norato, G., Vetter, C. S. et al. (2025). Post-exertional malaise in Long COVID: subjective reporting versus objective assessment. *Frontiers in Neurology*, 16, 1534352. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1534352>
- Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., Williams, T., Gokhale, K. M. et al. (2022). Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*, 28 (8), 1706–1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
- Sullivan, G. M. & Feinn, R. (2012). Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4 (3), 279–282. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
- Sykes, K. & Roberts, A. (2004). The Chester step test—a simple yet effective tool for the prediction of aerobic capacity. *Physiotherapy*, 90 (4), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2004.03.008>
- Szögi, T., Borsos, B. N., Masic, D., Radics, B., Bella, Z., Bánfi, A. et al. (2024). Novel biomarkers of mitochondrial dysfunction in Long COVID patients. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01398-4>
- Tan, L. Y., Komarasamy, T. V. & Rmt Balasubramaniam, V. (2021). Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword. *Frontiers in Immunology*, 12, 742941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742941>

- Tang, L. H., Zwisler, A.-D., Taylor, R. S., Doherty, P., Zangger, G., Berg, S. K. et al. (2016). Self-rating level of perceived exertion for guiding exercise intensity during a 12-week cardiac rehabilitation programme and the influence of heart rate reducing medication. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19 (8), 611–615. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.08.004>
- Tankisi, H., Versace, V., Kuppuswamy, A. & Cole, J. (2024). The role of clinical neurophysiology in the definition and assessment of fatigue and fatigability. *Clinical Neurophysiology Practice*, 9, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2023.12.004>
- Taylor, J. L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R. & Rice, C. L. (2016). Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48 (11), 2294–2306. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000923>
- Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B., McComsey, G. A. et al. (2023). Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 329 (22), 1934–1946. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>
- Thiel, C., Bernardi, A. & Hübscher, M. (2017). Körperliches Training in Prävention und Therapie – Gestaltung und Effekte. In W. Banzer (Hrsg.), *Körperliche Aktivität und Gesundheit* (S. 17–60). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50335-5_2
- Thoma, M., Froehlich, L., Hattesohl, D. B. R., Quante, S., Jason, L. A. & Scheibenbogen, C. (2023). Why the Psychosomatic View on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Is Inconsistent with Current Evidence and Harmful to Patients. *Medicina*, 60 (1). <https://doi.org/10.3390/medicina60010083>
- Thomas, B., Pattinson, R., Edwards, D., Dale, C., Jenkins, B., Lande, H. et al. (2024). Defining and measuring long COVID fatigue: a scoping review. *BMJ Open*, 14 (12), e088530. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088530>
- Thompson, E. J., Williams, D. M., Walker, A. J., Mitchell, R. E., Niedzwiedz, C. L., Yang, T. C. et al. (2022). Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nature Communications*, 13 (1), 3528. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>
- Thompson, W. R., Sallis, R., Joy, E., Jaworski, C. A., Stuhr, R. M. & Trilk, J. L. (2020). Exercise Is Medicine. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 14 (5), 511–523. <https://doi.org/10.1177/1559827620912192>
- Tilikete, C., Zamali, I., Meddeb, Z., Kharroubi, G., Marzouki, S., Dhaouadi, T. et al. (2024). Exploring the landscape of symptom-specific inflammatory cytokines in post-COVID syndrome patients. *BMC Infectious Diseases*, 24 (1), 1337. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10222-5>
- Torjesen, I. (2020). NICE backtracks on graded exercise therapy and CBT in draft revision to CFS guidance. *BMJ Clinical Research*, 371, m4356. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4356>
- Tröscher, A., Gebetsroither, P., Rindler, M., Böhm, V., Dormann, R., Oertzen, T. von et al. (2024). High Somatization Rates, Frequent Spontaneous Recovery, and a Lack of Organic Biomarkers in Post-Covid-19 Condition. *Brain and Behavior*, 14 (10). <https://doi.org/10.1002/brb3.70087>
- Tryfonos, A., Pourhamidi, K., Jörnåker, G., Engvall, M., Eriksson, L., Elhallos, S. et al. (2024a). Functional Limitations and Exercise Intolerance in Patients With Post-COVID Condition: A Randomized Crossover Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 7 (4), e244386. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4386>
- Tryfonos, A., Pourhamidi, K., Jörnåker, G., Engvall, M., Eriksson, L., Elhallos, S. et al. (2024b). Functional Limitations and Exercise Intolerance in Patients With Post-

- COVID Condition: A Randomized Crossover Clinical Trial. Supplementary Online Content. *JAMA Network Open*, 7 (4), e244386.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4386>
- Tsampsasian, V., Elghazaly, H., Chattopadhyay, R., Debski, M., Naing, T. K. P., Garg, P. et al. (2023). Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 183 (6), 566–580.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
- Turner, M., Beckwith, H., Spratt, T., Vallejos, E. P. & Coughlan, B. (2023). The #long-covid revolution: A reflexive thematic analysis. *Social Science & Medicine*, 333, 116130. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.116130>
- Upadhyay, V., Suryawanshi, R. K., Tasoff, P., McCavitt-Malvido, M., Kumar, R. G., Murray, V. W. et al. (2023). Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability. *mBio*, 14 (4), e0088923. <https://doi.org/10.1128/mbio.00889-23>
- Utter, A. C., Robertson, R. J., Green, J. M., Suminski, R. R., McAnulty, S. R. & Nie-man, D. C. (2004). Validation of the Adult OMNI Scale of perceived exertion for walking/running exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36 (10), 1776–1780. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000142310.97274.94>
- Vaishya, R., Misra, A., Vaish, A., Ursino, N. & D'Ambrosi, R. (2024). Hand grip strength as a proposed new vital sign of health: a narrative review of evidences. *Journal of Health, Population & Nutrition*, 43 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/s41043-024-00500-y>
- Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U. & Baumann, C. R. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*, 31 (11), 1601–1607. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1601>
- Van Dijk, W. J., Haaksma, M. L., Mook-Kanamori, D. O., Visser, L. G., Numans, M. E., van Hylckama Vlieg, A. et al. (2024). Incidence, symptom clusters and determinants of post-acute COVID symptoms: a population-based surveillance in community-dwelling users of the COVID RADAR app. *BMJ Open*, 14 (9), e087235. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087235>
- Van Dulmen, S., Sluijs, E., van Dijk, L., Ridder, D. de, Heerdink, R. & Bensing, J. (2007). Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Services Research*, 7, 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-7-55>
- Van Rhijn-Brouwer, F. C. C.-C., Hellemons, M., Stingl, M., Hoffmann, K., VanDerNagel, J., Davenport, T. E. et al. (2024). Graded exercise therapy should not be recommended for patients with post-exertional malaise. *Nature Reviews. Cardiology*, 21 (6), 430–431. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-00992-5>
- Vélez-Santamaría, R., Fernández-Solana, J., Méndez-López, F., Domínguez-García, M., González-Bernal, J. J., Magallón-Botaya, R. et al. (2023). Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection. *Scientific Reports*, 13 (1), 19907. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47218-1>
- Vernon, S. D., Zheng, T., Do, H., Marconi, V. C., Jason, L. A., Singer, N. G. et al. (2025). Incidence and Prevalence of Post-COVID-19 Myalgic Encephalomyelitis: A Report from the Observational RECOVER-Adult Study. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09290-9>
- Vina, J., Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V. & Gomez-Cabrera, M. C. (2012). Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *British Journal of Pharmacology*, 167 (1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01970.x>

- Vitis, C. de, Capalbo, C., Torsello, A., Napoli, C., Salvati, V., Loffredo, C. et al. (2022). Opposite Effect of Thyroid Hormones on Oxidative Stress and on Mitochondrial Respiration in COVID-19 Patients. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11 (10). <https://doi.org/10.3390/antiox11101998>
- Vogt, H. & Garner, P. (2023). 'Long covid' and how medical information is causing illness: A philosophical issue affecting public health. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1111/jep.13934>
- Vojdani, A., Vojdani, E., Saidara, E. & Maes, M. (2023). Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses*, 15 (2). <https://doi.org/10.3390/v15020400>
- Vøllestad, N. K. & Mengshoel, A. M. (2023). Post-exertional malaise in daily life and experimental exercise models in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Physiology*, 14, 1257557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1257557>
- Walitt, B., Singh, K., LaMunion, S. R., Hallett, M., Jacobson, S., Chen, K. et al. (2024). Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nature Communications*, 15 (1), 907. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45107-3>
- Wang, S., Quan, L., Chavarro, J. E., Slopen, N., Kubzansky, L. D., Koenen, K. C. et al. (2022). Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry*, 79 (11), 1081–1091. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>
- Way, K. L., Thomas, H. J., Parker, L., Maiorana, A., Keske, M. A., Scott, D. et al. (2023). Cluster Sets to Prescribe Interval Resistance Training: A Potential Method to Optimise Resistance Training Safety, Feasibility and Efficacy in Cardiac Patients. *Sports Medicine Open*, 9 (1), 86. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00634-z>
- Weeldreyer, N. R., Guzman, J. C. de, Paterson, C., Allen, J. D., Gaesser, G. A. & Angadi, S. S. (2024). Cardiorespiratory fitness, body mass index and mortality: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108748>
- Weigel, B., Eaton-Fitch, N., Thapaliya, K. & Marshall-Gradisnik, S. (2024). Illness presentation and quality of life in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and post COVID-19 condition: a pilot Australian cross-sectional study. *Quality of Life Research*. <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03710-3>
- Weigel, B., Inderyas, M., Eaton-Fitch, N., Thapaliya, K. & Marshall-Gradisnik, S. (2025). Health-related quality of life in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post COVID-19 Condition: a systematic review. *Journal of Translational Medicine*, 23 (1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06131-z>
- Western, B., Ivarsson, A., Vistad, I., Demmelmaier, I., Aaronson, N. K., Radcliffe, G. et al. (2024). Dropout from exercise trials among cancer survivors-An individual patient data meta-analysis from the POLARIS study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 34 (2), e14575. <https://doi.org/10.1111/sms.14575>
- White, P. D., Sharpe, M. & Chalder, T. (2022). Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. *Journal of General Internal Medicine*, 37 (12), 3195. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07712-0>
- Wirtz, M. A., Morfeld, M., Glaesmer, H. & Brähler, E. (2018). Normierung des SF-12 Version 2.0 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer deutschen bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, 64 (4), 215–226. <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000205>

- Wissenschaftliches Institut der AOK. (2024). *Post-Covid und Long-Covid. Sinkende Zahlen von Krankschreibungen, aber weiterhin lange berufliche Fehlzeiten der Betroffenen*. Pressemitteilung vom 28. Februar 2024. Wissenschaftliches Institut der AOK. Verfügbar unter <https://al.wido.de/news-presse/pressemitteilungen/2024/post-covid-und-long-covid-sinkende-zahl-von-krankschreibungen/>
- Woodrow, M., Carey, C., Ziauddeen, N., Thomas, R., Akrami, A., Lutje, V. et al. (2023). Systematic Review of the Prevalence of Long COVID. *Open Forum Infectious Diseases*, 10 (7), ofad233. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad233>
- Woodruff, M. C., Bonham, K. S., Anam, F. A., Walker, T. A., Faliti, C. E., Ishii, Y. et al. (2023). Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. *Nature Communications*, 14 (1), 4201. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40012-7>
- World Health Organization. (2020). *Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*. Verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
- World Health Organization. (2021). *Klinische Falldefinition einer Post-COVID-19-Erkrankung gemäß Delphi-Konsens*. Verfügbar unter <https://iris.who.int/handle/10665/350195>
- World Health Organization. (2022). *Post COVID-19 condition (Long COVID)*. Verfügbar unter <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- World Health Organization. (2024). *WHO COVID-19 dashboard*. Verfügbar unter <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=o>
- Wright, J., Astill, S. L. & Sivan, M. (2022). The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (9). <https://doi.org/10.3390/ijerph19095093>
- Wu, Y., Wang, W., Liu, T. & Zhang, D. (2017). Association of Grip Strength With Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancer in Community-Dwelling Populations: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18 (6), 551.e17-551.e35. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.03.011>
- Xu, Z., Wang, W., Zhang, D., Tam, K. W., Li, Y., Chan, D. C. C. et al. (2024). Excess risks of long COVID symptoms compared with identical symptoms in the general population: A systematic review and meta-analysis of studies with control groups. *Journal of Global Health*, 14, 5022. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.05022>
- Yamato, M. & Kataoka, Y. (2015). Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regeneration Research*, 10 (2), 203–204. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.152369>
- Yang, G., Li, Z., Li, Z., Huang, L., Liang, P., Liu, L. et al. (2023). Meta-analysis of the impact of physical activity on the recovery of physical function in COVID-19 patients. *Heliyon*, 9 (9), e19339. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19339>
- Yang, J., Li, X., He, T., Ju, F., Qiu, Y. & Tian, Z. (2022). Impact of Physical Activity on COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114108>
- Yao, L., Wang, G., Aleya, L., Maida, M., Graff, J. C., Sun, D. et al. (2023). Was the rate of Long Covid as high as 45%-a scary report with flaw. *EClinical Medicine*, 59, 101949. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101949>

- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C.-Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y. et al. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70 (4), 698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
- Yin, K., Peluso, M. J., Luo, X., Thomas, R., Shin, M.-G., Neidleman, J. et al. (2024). Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nature Immunology*, 25 (2), 218–225. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6>
- Yoon, J.-H., Park, N.-H., Kang, Y.-E., Ahn, Y.-C., Lee, E.-J. & Son, C.-G. (2023). The demographic features of fatigue in the general population worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11, 1192121. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1192121>
- Zhao, M., Veeranki, S. P., Li, S., Steffen, L. M. & Xi, B. (2019). Beneficial associations of low and large doses of leisure time physical activity with all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: a national cohort study of 88,140 US adults. *British Journal of Sports Medicine*, 53 (22), 1405–1411. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099254>
- Zheng, C., Chen, X.-K., Sit, C. H.-P., Liang, X., Li, M.-H., Ma, A. C.-H. et al. (2024). Effect of Physical Exercise-Based Rehabilitation on Long COVID: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 56 (1), 143–154. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000003280>
- Zhu, J., Di Gessa, G. & Zaninotto, P. (2023). Changes in health behaviours during the COVID-19 pandemic and effect on weight and obesity among older people in England. *Scientific Reports*, 13 (1), 14661. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41391-z>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382 (8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Zubchenko, S., Kril, I., Nadizhko, O., Matsyura, O. & Chopyak, V. (2022). Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*, 42 (9), 1523–1530. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>
- Zuo, W., Di He, Liang, C., Du, S., Hua, Z., Nie, Q. et al. (2024). The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet. Infectious Diseases*, 24 (8), 845–855. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00171-3)

Anhang

Anhang 1: Studienmanual



Studienmanual



POST-COVID STUDIE 2023

Effekte eines 8-wöchigen individualisierten Fitnessstrainings auf Post-COVID-Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie

März 2023

Deutsche Hochschule für Prävention und
Gesundheitsmanagement (DHfPG)
Hermann-Neuberger-Sportschule 3
66123 Saarbrücken



Vorwort

Das Forschungsziel dieser Studie ist zu untersuchen, inwieweit ein individualisiertes Fitnesstraining Personen, die von Post-Covid betroffen sind, bei der Krankheitsbewältigung unterstützen kann. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Fatigue, also der starken körperlichen und mentalen Erschöpfung, unter der viele Betroffene leiden.

Die Datenerhebung findet in saarländischen Fitness- und Gesundheitsanlagen - wie Ihrer Einrichtung – statt. Dieses „Real-Life-Setting“ wurde bewusst gewählt, da das Training in einer kommerziellen Fitnesseinrichtung prinzipiell allen Menschen offensteht. Fitnesstraining stellt daher eine mögliche Form der Krankheitsbewältigung dar, die bei nur geringen Barrieren einen hohen gesundheitlichen Nutzen bieten kann.

Gemeinsam mit Ihnen, möchten wir nicht nur möglichst vielen Menschen einen Weg zu mehr Gesundheit zeigen, sondern durch diese Studie auch den gesamtgesellschaftlichen Wert von kommerziellen Fitness- und Gesundheitstraining unterstreichen.

Bereits mit der Fitmach-Aktion gelang es uns dank der Unterstützung engagierter Fitnesseinrichtungen den Wert regelmäßigen Fitnesstrainings zu evaluieren und dadurch auch die Akzeptanz der Fitnessbranche weiter zu erhöhen.

Bei der Entwicklung dieses Studiendesigns haben wir einen Ansatz verfolgt, der einerseits den Anforderungen an einer wissenschaftlichen Studie gerecht wird und sich zugleich umstandslos in den Arbeitsprozess in Ihrer Einrichtung integrieren lässt.

Dabei ist es uns gelungen, eine ausschließlich digitale Form der Datenerhebung zu entwickeln. Dies reduziert nicht nur den zeitlichen und organisatorischen Aufwand, sondern ermöglicht auch die Effekte regelmäßigen Fitnesstrainings umfangreich zu untersuchen.

Ohne Ihren Beitrag, wäre ein Forschungsunterfangen wie dieses nicht umsetzbar. Daher möchten wir uns bereits jetzt für Ihre Teilnahme bedanken

Die Studienverantwortlichen



Inhalt

Vorwort	2
1 Einleitung	4
2 Hintergrund.....	5
3 Ablauf	6
4 Probandenrekrutierung	7
5 Eingangsmessung (T0)	8
5.1 Terminvereinbarung.....	8
5.2 Eingangsbefragung.....	9
5.3 Sportmotorische Tests	10
5.3.1 Handkraftmessung.....	11
5.3.2 Chester Step Test	13
5.4 Gruppeneinteilung / Ausgabe Fitness-Tracker.....	16
5.5 Proband ist in Interventionsgruppe.....	17
5.6 Proband ist in Wartegruppe	17
6 Eingewöhnungsphase	18
6.1 Festlegung der Trainingsgewichte (E1).....	19
6.2 Supervidierte Trainingseinheiten (E2 + E3)	21
7 Training	23
7.1 Check-In	23
7.2 Krafttraining	25
7.3 Ausdauertraining.....	26
7.4 Check-Out	27
8 Betreuung der Interventionsgruppe.....	28
8.1 Supervidierte Trainingseinheit (E4)	29
8.2 Abschlusseinheit (E5)	30
9 Betreuung der Wartegruppe	31
10 Abschlusstest (T1)	33
10.1 Abschluss Wartegruppe.....	34
10.2 Abschluss Interventionsgruppe	34



1 Einleitung

Bei der Entwicklung der Post-COVID-Studie war ein zentrales Anliegen die einfache Umsetzbarkeit in den teilnehmenden Fitness- und Gesundheitseinrichtungen zu gewährleisten.

Aus diesem Grund findet die Datenerhebung und –übertragung ausschließlich auf digitalem Weg statt. Dies reduziert den Papieraufwand auf ein absolutes Minimum und ermöglicht so die einfache Erfassung wichtiger Daten.

Da die gewonnenen Daten auch über die Fitnessbranche hinaus in wissenschaftlichen Fachmedien publiziert werden sollen, liegt ein besonderes Augenmerk auf die Einhaltung wissenschaftlicher Gütekriterien.

In diesem Manual werden daher der organisatorische Ablauf sowie die standardisierte Durchführung aller Messungen ausführlich beschrieben.

Über QR-Codes und Links können zudem an einigen Stellen weitere Instruktionsvideos geöffnet werden, die den Ablauf einzelner Messverfahren zusätzlich erläutern.

Im Anhang sind Zusatzmaterialien wie eine Sammlung aller relevanter QR-Codes sowie eine Vorlage der OMNI-Skala zur Messung des subjektiven Anstrengungsempfinden zu finden.

Sollten im Verlauf der Studie Fragen oder Unklarheiten bestehen, ist der Studienkontakt der DHfPG jederzeit erreichbar.

a-barz@dhfpg-bsa.de

Werktags: +49 681 6855 256

Andreas Barz

Fachbereich Trainingswissenschaft

Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement

2 Hintergrund

Etwa 10-15 Prozent aller SARS-CoV-2-Infizierten sind nach einer überstandenen Corona-Erkrankung von Long-COVID betroffen (Koczulla et al., 2022; Long COVID Deutschland, 2022). Bei der im Vergleich zu den vorangegangenen, bedeutsamen Varianten zwar leichter übertragbaren, aber weniger virulenten Omikron-Variante beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Long-COVID-Syndroms immer noch die Hälfte dieser Größenordnung (Koczulla et al., 2022).

Zu Long-COVID gehört auch das Post-COVID-Syndrom. Man spricht von einem Post-COVID-Syndrom (PCS), wenn Long-COVID-Beschwerden nach drei Monaten noch bestehen und mindestens zwei Monate lang anhalten, neu auftreten oder wiederkehren (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [BZgA], 2022).

Zu den häufigsten Post-COVID-Symptomen gehört Fatigue (Bundesärztekammer [BÄK], 2022; Davis et al., 2021; Koczulla et al., 2022; Lopez-Leon et al., 2021; Nguyen et al., 2022; Puta, Haunhorst & Bloch, 2021; Rabady et al., 2021). Fatigue ist definiert als subjektiv oft stark einschränkende Erschöpfung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene, die sich auch durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessert (Koczulla et al., 2022, S. 20). Verschiedenen nationalen und internationalen Studien zu Folge liegt die Prävalenz einer Post-COVID-Fatigue bei etwa 60-85 Prozent (Davis et al., 2021; Förster, Colombo, Wetzel, Martus & Joos, 2022; Jacob, Michels, Schreiber & Kreutz, 2022; Nguyen et al., 2022; Peter et al., 2022). Eine ähnlich hohe Symptomprävalenz kann auch für das Saarland angenommen werden, wie eine Versicherten-Befragung der IKK Südwest (2021) gezeigt hat.

Verschiedene Übersichtsarbeiten legen nahe, dass körperliche Aktivität in Form von kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining bei der Behandlung von verschiedenen Long-/Post-COVID-Beschwerden eine wichtige Besserungsfunktion haben kann (Ahmadi Hekmatikar, Ferreira Júnior, Shahrbanian & Suzuki, 2022; Cattadori, Di Marco, Baravelli, Picozzi & Ambrosio, 2022; Jimeno-Almazán et al., 2021; Scurati, Papini, Giussani, Alberti & Tringali, 2022). In der S1-Leitlinie „Long-/Post-COVID“ wird ein individuell dosiertes, körperliches Training als Maßnahme zur Symptomlinderung bzw. zur Vermeidung einer Chronifizierung empfohlen (Koczulla et al., 2022). Belastbare Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Interventionsstudien sind aber bisher kaum vorhanden. Vor diesem Hintergrund besteht ein konkreter Handlungsbedarf für die Initiierung einer Interventionsstudie.

Ziel der Studie ist die Überprüfung der Effekte eines 8-wöchigen individualisierten Fitnesstrainings (kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining) auf ausgewählte Langzeitsymptome bei Post-COVID-Betroffenen. Der Betrachtungsschwerpunkt liegt auf der Post-COVID-Fatigue.

3 Ablauf

Den Studienablauf sehen Sie in Abb. 1 dargestellt. In den nachfolgenden Kapiteln werden die einzelnen Schritte im Detail erläutert.

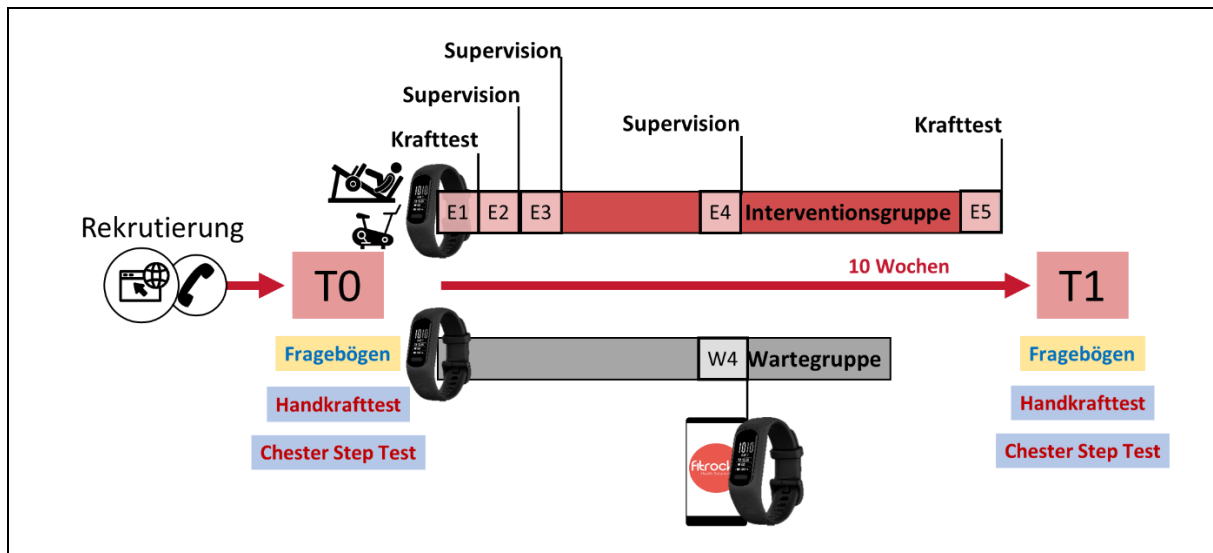


Abb. 1: Studienablauf.

Wir sind für Sie da!

Bitte kontaktieren Sie uns unverzüglich, wenn während der Studie Fragen oder Probleme auftauchen.

a-barz@dhfpg-bsa.de
Werktags: +49 681 6855 256



4 Probandenrekrutierung

Im Vorfeld der Probandenrekrutierung wird in Zeitungs- und Fernsehbeiträgen, mittels Kooperationen mit Ärzten und Verbänden sowie über Social-Media auf die Studie aufmerksam gemacht. Interessierte Personen können sich ausschließlich online über <http://www.covidsaar.de> registrieren.

Bei der Auswahl geeigneter Probanden werden vorher definierte Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigt. Personen, die sich über das Kontaktformular registriert haben, werden innerhalb von zwei Wochen nach Registrierung per E-Mail über den Ein- bzw. Ausschluss informiert. Bei Einschluss in die Studie, erfolgt zudem die Mitteilung, welcher Partnereinrichtung die Person zugewiesen wurde. Die Zuweisung erfolgt dabei automatisiert und orientiert sich am Wohnort sowie der nächstgelegenen Partnereinrichtung. Interessenten, die nicht in die Studie eingeschlossen werden können, erhalten eine Benachrichtigung, in der sie auf die nächstgelegene Partnereinrichtung aufmerksam gemacht werden.

5 Eingangsmessung (T0)

Mit allen Probanden wird eine standardisierte Eingangsmessung durchgeführt. Während dieses Termins werden die Baseline-Daten erhoben. Zudem erfolgt die Einweisung und Ausgabe der Fitness-Tracker. **Am Ende der Eingangsmessung erfolgt die Einteilung in Interventions- bzw. Wartegruppe.**

Die Probanden dürfen erst am Ende der Eingangsmessung darüber informiert werden, welcher Gruppe sie zugeordnet wurden.

Ablauf Eingangsmessung	Erläuterung
1. Abgabe ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung	Teilnahmevoraussetzung ist eine ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung. Diese muss Ihnen zu Beginn vorgelegt werden.
2. Einwilligungserklärung	Die Einwilligungserklärung muss gemeinsam mit dem Probanden ausgefüllt werden
3. Eingangsbefragung	Der Proband führt die Eingangsbefragung auf einem mobilen Endgerät durch. Dies sollte an einem ruhigen Ort durchgeführt werden.
4. Handkraftmessung	Sie führen mit dem Probanden die Handkraftmessung durch.
5. Chester Step Test	Anschließend erfolgt die Durchführung des Chester Step Tests.
6. Abschluss und Terminvereinbarung	Teilen Sie dem Probanden mit, welcher Gruppe er zugeteilt wird und händigen Sie den Fitness-Tracker aus.

5.1 Terminvereinbarung

Bei Einschluss in die Studie erhalten die Probanden die Information welcher Trainingseinrichtung sie zugewiesen wurden. Außerdem wird ihnen ihre **persönliche Probandennummer** zugewiesen. Diese muss im Studienverlauf bei der digitalen Datenerhebung stets angegeben werden. **Die Probanden erhalten den Hinweis sich mit der Partnereinrichtung zwecks Terminvereinbarung in Verbindung zu setzen.**

Sie werden ebenfalls per E-Mail benachrichtigt, wenn Ihnen ein Proband zugewiesen wird. Dabei erhalten Sie folgende Informationen über den Probanden:

- Name
- Probandennummer
- Kontaktdaten
- Gruppe

Sollte sich ein Proband nicht innerhalb einer Woche zwecks Terminvereinbarung bei Ihnen melden, können Sie den Probanden aktiv kontaktieren, um einen Termin zu vereinbaren.

5.2 Eingangsbefragung

Teilnahmevoraussetzung ist eine ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung. Diese muss dem zuständigen Personal in Ihrer Einrichtung beim Ersttermin vorgelegt werden. Ohne diese Bescheinigung ist eine Studienteilnahme nicht möglich.

Die Probanden haben für die ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung beim Arzt eine Schutzgebühr bezahlt. Diese wird von der DHfPG zurückerstattet. Eine entsprechende Rechnungsvorlage ist im Anhang zu finden. **Bitte verwahren Sie die Unbedenklichkeitsbescheinigung datenschutzkonform bis zum Ende der Studie.**

Der Ersttermin beginnt mit der Eingangsbefragung. Lassen Sie dafür den Probanden den entsprechenden QR-Code mit einem mobilen Endgerät (Smartphone, Tablet) scannen (vgl. Abb. 2). Sollte der Proband über kein mobiles Endgerät verfügen, wird von der Einrichtung ein Gerät bereitgestellt.

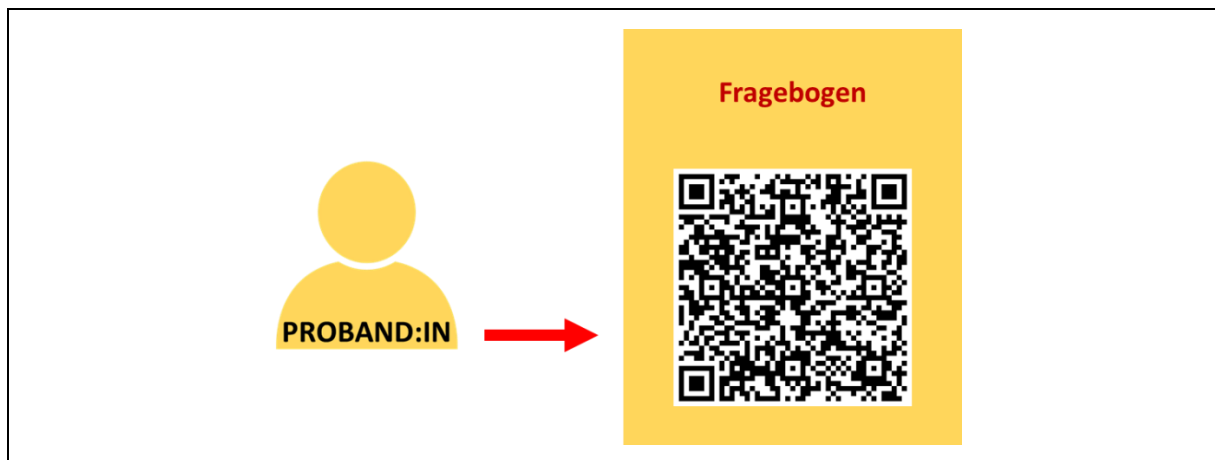


Abb. 2: QR-Code zur Eingangsbefragung. Diesen scannt der Proband zu Beginn der Erstuntersuchung (T1).

5.3 Sportmotorische Tests

Nach der Eingangsbefragung werden die sportmotorischen Tests durchgeführt. Hierfür scannt der Trainer den entsprechenden QR-Code und öffnet so die Eingabemaske in Microsoft Forms (vgl. Abb. 3).

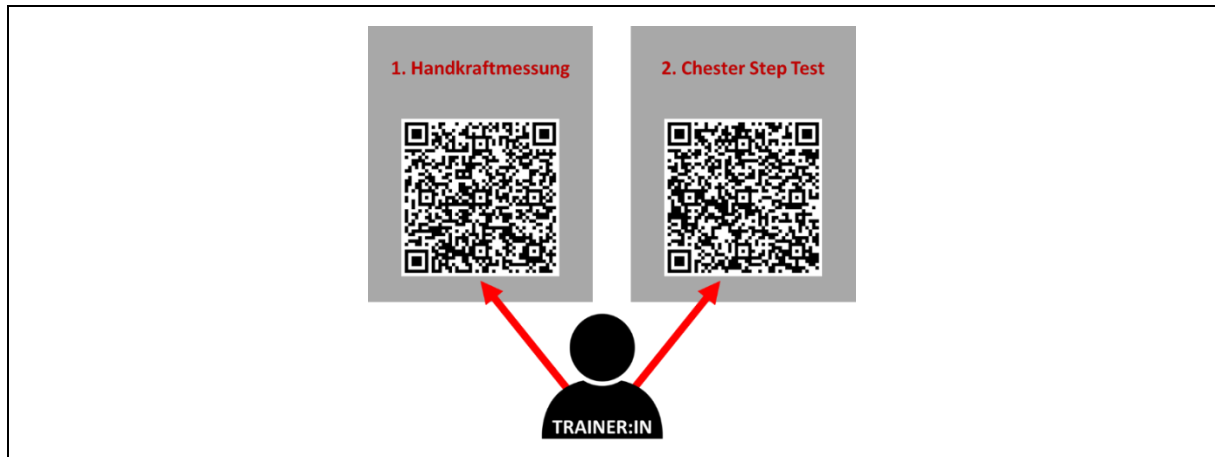


Abb. 3: QR-Codes für sportmotorische Tests. Diese führt der Trainer gemeinsam mit dem Probanden nach der Eingangsbefragung durch.

Bei der Eingabe ist stets zu beachten, dass die entsprechende Einrichtung ausgewählt wird und die Probandennummer korrekt eingegeben wird, da nur so die Daten eindeutig zugeordnet werden können (vgl. Abb. 4). In der Eingabemaske für die Handkraftmessung kann auch die Vorlage der ärztlichen Unbedenklichkeitsbescheinigung bestätigt werden.

Abb. 4: Auswahl Ihrer Einrichtung und Angabe der Probandennummer in Microsoft Forms.

5.3.1 Handkraftmessung

Der erste Test ist die Handkraftmessung mit Dynamometer. Hierfür wird folgendes Material benötigt:

- Dynamometer
- Stuhl, Tisch
- Papier, Stift
- Laptop oder Tablet und Audiodatei mit Testanweisung
- Lautsprecher



Link und QR-Code zur Audiodatei: https://tiny.dhfp-g-bsa.de/covidstudy_2

Beim Einsatz des Dynamometers muss darauf geachtet werden, dass das Ergebnis in Kilogramm ausgegeben wird (Display: **kg**). Sollte die Anzeige in Pfund (Display: **Lb**) sein, kann dies durch Drücken der Taste „ON/SET“ geändert werden.

Der Griff wird für alle Probanden auf die mittlere Position eingestellt (vgl. Abb. 5). **Der Test wird ausschließlich mit der dominanten Hand durchgeführt.**



Abb. 5: Einstellung Dynamometer.



Der Proband befindet sich in aufrechter Sitzposition. Die zu testende Hand wird auf dem Tisch abgelegt (vgl. Abb. 5.). Während des Tests sollten Oberkörper und Oberarm in Kontakt mit der Stuhllehne bzw. dem Tisch bleiben.

Vor dem eigentlichen Test sollte der Proband **zwei Probeversuche** durchführen.

Es werden insgesamt **zehn Messungen (je 3 sec) mit jeweils 5 sec Pause** zwischen den Messungen durchgeführt. Verwenden Sie hierfür die Audiospur (siehe QR-Code oben).

Instruieren Sie die Probanden bei jedem Versuch mit maximaler Kraft zu ziehen. Die Probanden sollten jedoch während des Tests nicht aktiv verbal motiviert werden.

5.3.2 Chester Step Test

Der Chester Step Test ist ein submaximaler Test der funktionalen Ausdauerleistungsfähigkeit. Für den Test werden folgende Materialien benötigt:

- Stepbrett/Stufe (Höhe 20 cm)
- Garmin vivosmart 5 (Fitness-Tracker)
- Laptop oder Tablet und Videodatei mit Testanweisungen
- Stoppuhr
- Lautsprecher
- OMNI-Skala

5.3.2.1 Vor dem Test

1. Microsoft Forms öffnen

Öffnen Sie den Fragebogen *Körperliche Leistungsfähigkeit* in Forms (vgl. QR-Code in Abb. 3).

2. Herzfrequenz berechnen

Die Berechnungsformel lautet **220 – Lebensalter** (z. B.: 220 – 30 Jahre = 190 S/min). Anschließend werden **80% der maximalen Herzfrequenz** berechnet (z. B.: 190 S/min x 0,8 = 152 S/min). **Merken Sie sich die individuelle Abbruchherzfrequenz für den Testablauf.**

3. Fitness-Tracker überprüfen

Die Herzfrequenz wird mittels Fitness-Tracker aufgezeichnet. Überprüfen Sie vor Testbeginn, ob die Herzfrequenz angezeigt wird. Hierfür kann vor dem Test probeweise eine Aktivität (**CARDIO**) begonnen werden. Übertragen Sie die Herzfrequenz, die vor dem Test gemessen wurde, in Forms. Hierfür sollte die Testperson seit mindestens drei Minuten sitzen. Beenden Sie dann die Aktivität wieder ohne sie zu speichern. **Beginnen Sie bitte bei Testbeginn erneut eine Aktivität (CARDIO).**

4. OMNI-Skala zeigen und erläutern

Zeigen und erläutern Sie die 10-stufige OMNI-Skala.

5. Videodatei überprüfen

Überprüfen Sie, ob die Videodatei abspielbar ist.



Link und QR-Code zur Videodatei: https://tiny.dhfp-g-b-sa.de/covidstudy_1



6. Instruktion des Probanden

Instruieren Sie den Probanden, dass er im Folgenden über mehrere Stufen hinweg jeweils 2 Minuten lang in einem vorgegebenen Rhythmus auf das Stepbrett steigen muss. Nach jeder Stufe wird es eine kurze Pause (8 sec.) geben, in der Sie die subjektive Anstrengung mittels OMNI-Skala erfragen und die Herzfrequenz notieren. Der Rhythmus wird nach jeder Stufe erhöht. Der Test wird **nach der Stufe abgebrochen**, in der eine **subjektive Beanspruchung von 7 bzw. 80% der maximalen Herzfrequenz erreicht werden**. Bei Unwohlsein kann der Proband jederzeit den Test beenden.

5.3.2.2 Testablauf

Wenn der Proband die Testanweisungen verstanden hat, können Sie die Videodatei abspielen. Bevor die erste Stufe beginnt, erfolgt in der Videodatei erneut die Testerläuterung (vgl. Abb. 6).

Starten Sie die Aktivität CARDIO auf dem Fitness-Tracker und Ihre Stoppuhr, sobald die erste Stufe beginnt.

Wenn das Ende der Stufe erreicht ist, lesen Sie die Herzfrequenz ab und lassen den Probanden mittels OMNI-Skala die Anstrengung bewerten.

Folgende Informationen müssen Sie nach jeder Stufe in Forms übernehmen:

- Herzfrequenz am Ende der Stufe
- Subjektive Anstrengung (OMNI-Skala)
- Wurde die Stufe beendet?



Abb. 6: Videoanleitung Chester Step Test. Zum **Eintragen der Testdaten in Microsoft Forms** und zum **Abspielen der Videodatei** empfehlen wir Ihnen, **zwei mobile Endgeräte** zu nutzen.

Setzen Sie am Anfang jeder Stufe die Stoppuhr auf null. Wenn Sie die Videodatei nutzen, können Sie die Zeit auch vom Video ablesen.

Wenn der Proband nicht mehr in der Lage ist, den Rhythmus aufrechtzuerhalten oder sich nicht mehr dazu in der Lage fühlt den Test fortzusetzen, kann die Stufe frühzeitig abgebrochen werden. **Halten Sie die Stoppuhr an, sobald eine Stufe frühzeitig beendet wird und notieren Sie die Sekunden.**

Wenn am Ende der Stufe 80% der maximalen Herzfrequenz oder eine subjektive Anstrengung von 7 erreicht wird, wird keine neue Stufe begonnen.
Sollte während der Stufe 80% der maximalen Herzfrequenz erreicht werden, wird die Stufe noch beendet.

Vergewissern Sie sich bitte, dass alle Daten korrekt in Forms übertragen wurde und die Daten abgesendet wurden.



5.4 Gruppenzuteilung / Ausgabe Fitness-Tracker

Am Ende der Erstuntersuchung erhält der Proband seinen Fitness-Tracker und erfährt, welcher Gruppe er zugeordnet wurde. Erklären Sie dem Probanden, wie er beim ersten Training eine Aktivität startet und beendet

Weisen Sie bitte jeden Probanden bei Ausgabe des Fitness-Trackers darauf hin, dass der Fitness-Tracker regelmäßig mit der App fitrockr synchronisiert werden muss. **Füllen Sie bei Ausgabe der Fitness-Tracker einen entsprechenden Leihvertrag aus.**

Bitte machen Sie die Probanden darauf aufmerksam, dass der Fitness-Tracker auf keinen Fall mit einer anderen App als fitrockr verbunden werden darf, da dies zum Datenverlust führen würde.

Der Fitness-Tracker sollte nun jederzeit (auch nachts) vom Probanden getragen werden und nur zum Laden abgenommen werden. Probanden der Interventionsgruppe nutzen den Fitness-Tracker auch um die Trainingseinheiten aufzuzeichnen.

Bitte weisen Sie die Probanden darauf hin, keine der Voreinstellungen zu verändern. Dies betrifft auch die Uhrenanzeige („Ziffernblatt“).



5.5 Proband ist in Interventionsgruppe

- Händigen Sie das Informationsblatt *Interventionsgruppe* aus.
- Füllen Sie einen Vertrag über eine kostenlose Mitgliedschaft aus.
- Vereinbaren Sie einen Termin (innerhalb der nächsten 7 Tage) für den ersten Trainingstermin (E1) aus.
- Weisen Sie den Probanden darauf hin, alle Lebensgewohnheiten (Ernährung, Bewegung, Schlafverhalten etc.) – mit Ausnahme des Trainings in Ihrer Einrichtung – während der Studie unverändert bleiben sollten.

5.6 Proband ist in Wartegruppe

- Erklären Sie dem Probanden, dass er auch in der Wartegruppe bereits einen wichtigen Beitrag leistet. Über das Tragen des Fitness-Trackers liefert die Wartegruppe wichtige Daten.
- Es kann auch betont werden, dass das Trainingsprogramm zwischen beiden Gruppen absolut identisch ist.
- Händigen Sie das Informationsblatt *Wartegruppe* aus.
- Weisen Sie den Probanden darauf hin, dass er sich bei Fragen in den nächsten Wochen jederzeit melden kann.
- Vereinbaren Sie einen Termin zum Synchronisieren der Uhren in Ihrer Einrichtung in ca. 4 Wochen.
- Vereinbaren Sie einen Termin zum Posttest und dem drauffolgenden Trainingsstart in 8 Wochen.

6 Eingewöhnungsphase

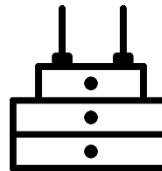
Dem eigentlichen Trainingsstart geht eine zweiwöchige Eingewöhnungsphase voraus, welche mit der Eingangstestung (T0) beginnt. Anschließend sollten innerhalb von zwei Wochen drei supervidierte Trainingseinheiten folgen (E1, E2, E3).

Am Ende der Eingewöhnungsphase sollten folgende Punkte erreicht werden.

1. Handling der Kraft- und Ausdauergeräte bekannt



2. Festlegung der Trainingsgewichte (E1)



3. Unklarheiten beseitigt,
Trainingsgewichte angepasst (E2, E3)



4. Check-In und Check-Out werden immer
durchgeführt, Trainingsvorgaben verstanden



5. Bedienung Fitness-Tracker,
Synchronisation fitrockr verstanden



6.1 Festlegung der Trainingsgewichte (E1)

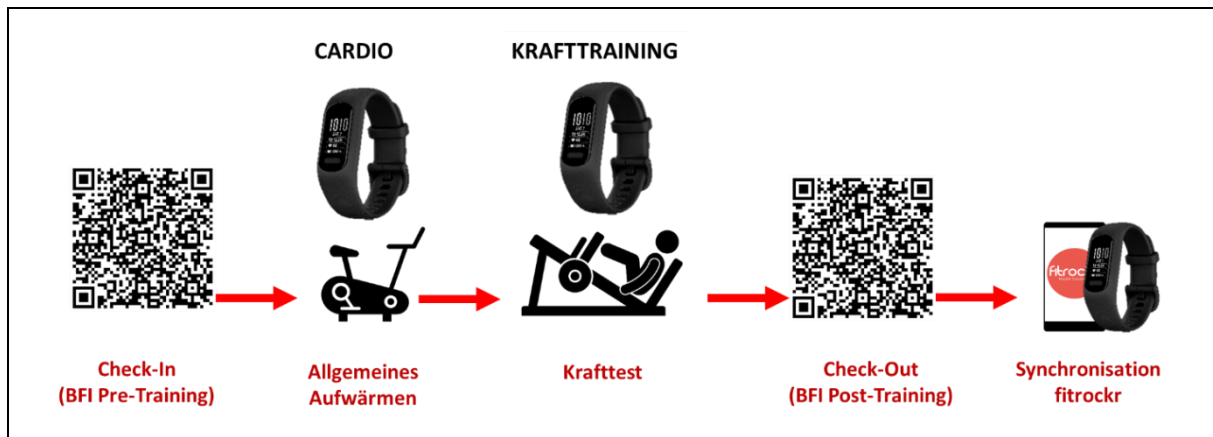


Abb. 7: Ablauf erste Trainingseinheit (E1)

Der erste Termin nach der Eingangstestung dient der Einführung in das Training und der Festlegung der Trainingsgewichte (vgl. Abb. 7). Zu Beginn dieses Termins, zeigt der Trainer dem Probanden, wie der Brief Fatigue Inventory (BFI) durch Scannen des QR-Codes geöffnet wird. **Der Proband führt bereits beim ersten Eingewöhnungstermin (E1) einen Check-In (vgl. Kapitel 7.1 Check-In) gemeinsam mit dem Trainer durch und erhält die entsprechende Trainingsvorgabe.** Der Trainer erläutert diese Vorgaben.

Der komplette Termin soll mit dem Fitness-Tracker aufgezeichnet werden.

Die Trainingsgewichte werden auf Basis eines submaximalen Krafttests ermittelt Dabei soll für jede Trainingsübung (vgl. Kapitel .7.2 Krafttraining) das **Gewicht für 12 Wiederholungen** ermittelt werden, welches einer **subjektiven Beanspruchung von 8 auf der OMNI-Skala** entspricht. Im Rahmen dieses Tests, wird zugleich die Einstellung der Trainingsgeräte und die Durchführung der Übungen erläutert.

Die letztendlichen Trainingsgewichte werden vom Trainer mittels Microsoft Forms festgehalten (vgl. Abb. 8).



Abb. 8: QR-Code zum Eintragen der Trainingsgewichte. Die Trainingsgewichte müssen vom Trainer nach **E1**, **E2**, **E3**, **E4** und **E5** eingetragen werden.

Die Krafttestung erfolgt standardisiert nach diesem Vorgehen:

1. Allgemeines Aufwärmen (5 min)

Das allgemeine Aufwärmen wird an einem Ausdauertrainingsgerät durchgeführt. Diese wird auf dem **Fitness-Tracker als Aktivität CARDIO** erfasst. Nach dem Aufwärmen wird die Aktivität beendet. Die Intensität sollte deutlich im submaximalen Bereich liegen.

2. Erläuterung Testablauf und OMNI-Skala

Das Testziel (Gewicht für 12 Wdh. bei subjektiver Beanspruchung **8** der OMNI-Skala) wird dem Probanden erläutert.

3. Spezielles Aufwärmen

An jedem Gerät erfolgt zunächst ein Aufwärmatz. Dabei absolviert der Proband 12 Wiederholungen mit 50% des Gewichts, welches im ersten Testsatz verwendet werden soll. Dabei kann die Bewegungsausführung kontrolliert werden. Zugleich kann nach diesem Satz – unter Berücksichtigung der subjektiven Anstrengung – das Gewicht für den ersten Testsatz final bestimmt werden.

4. Erster Testsatz

Der Krafttest wird als **Aktivität KRAFTTRAINING** mit dem Fitness-Tracker aufgezeichnet. Im ersten Testsatz wird das Gewicht vom Trainer geschätzt. Nach 12 Wiederholungen wird die subj. Beanspruchung abgefragt. Sollte die Beanspruchung unter bzw. über **8** liegen wird nach einer **Satzpause von 60 sek** ein weiterer Satz mit mehr bzw. weniger Gewicht durchgeführt.

Es werden in jedem Satz **maximal 12 Wiederholungen** absolviert. Das passende Gewicht sollte spätestens im **dritten Testsatz** ermittelt werden.

Dieses Vorgehen wird für alle Übungen durchgeführt.

Am Ende des Trainings erfolgt der **Check-Out (Post-Training)**. Der Trainer zeigt dem Probanden zudem, wie die **Synchronisierung mit der App fitrockr** funktioniert.

6.2 Supervidierte Trainingseinheiten (E2 + E3)

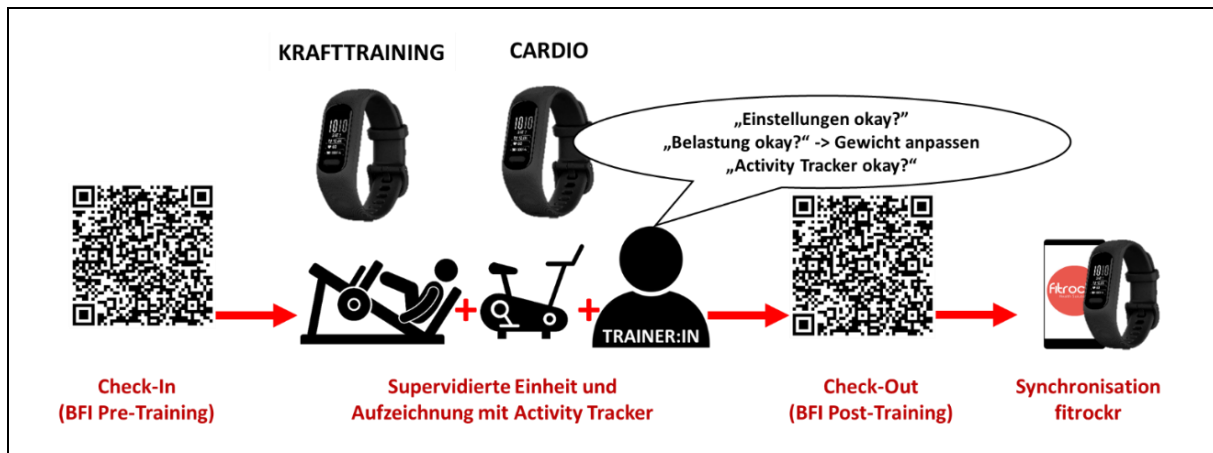


Abb. 9: Ablauf der supervidierten Einheiten E2 und E3

In der **zweiten supervidierten Einheit (E2)** stellt der Trainer sicher, dass der Proband den in Abb. 9 dargestellten organisatorischen Ablauf einhält. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auf die **Erfassung des BFI** vor und nach jeder Trainingseinheit sowie die Aufzeichnung der Trainingseinheit mit dem Fitness-Tracker zu achten.

Das Training erfolgt in dieser Einheit bereits in Abhängigkeit der tagesaktuellen Fatigue entsprechend der Vorgabe nach dem BFI (Pre-Training).

Um sicherzustellen, dass alle Übungen korrekt und im Einklang mit der individuellen Trainingsvorgabe durchgeführt werden, steht der Trainer während dem Training als Ansprechpartner zur Verfügung und gibt dem Probanden entsprechendes Feedback. Zugleich holt der Trainer während des Krafttrainings Feedback über die Beanspruchung (Ziel: OMNI-Skala 8) ein und passt ggf. die Trainingsgewichte an.

In der **dritten Einheit (E3)** sollte der Proband in der Lage sein das Training weitestgehend autark zu bewältigen. Vor und nach dem Training erfolgt ein kurzes Feedbackgespräch zwischen Trainer und Proband. Es besteht erneut die Möglichkeit die Trainingsgewichte anzupassen.



Abb. 10: QR-Code zum Übermitteln der Trainingsgewichte

Bei E1, E2, E3 (und später E4 und E5) müssen die Trainingsgewichte mit Microsoft Forms übermittelt werden. **Die Gewichte müssen bei diesen Terminen auch dann übermittelt werden, wenn Sie nicht geändert wurden** (vgl. Abb. 10.).

In den ersten Einheiten müssen die Probanden für die digitale Datenaufnahme und -übermittlung sensibilisiert werden.
Nur wenn die Probanden die Daten in jeder Einheit digital erfassen, können diese auch ausgewertet werden.

7 Training

7.1 Check-In

Vor jeder Trainingseinheit muss ein Check-In durchgeführt werden (vgl. Abb. 11). Dies dient zur Erfassung der **tagesaktuellen Fatigue** sowie zur Ausgabe der **individuellen Trainingsvorgaben**. Dabei sollte es immer zu einer kurzen Interaktion zwischen einem Mitarbeiter und Probanden kommen.

Der Check-In muss vor jeder Trainingseinheit durchgeführt werden.

Nach der persönlichen Begrüßung wird dem Proband der entsprechende QR-Code vorgelegt. Er scannt diesen mit dem eigenen Smartphone, um die entsprechende Abfrage in Microsoft Forms zu öffnen. Es müssen folgende Angaben gemacht werden:

- Auswahl Fitnessstudio
- Eingabe Probandennummer
- Auswahl „Vor dem Training (Pre-Test)“

QR-Codes werden nur auf Vorlage vorgezeigt und dürfen nicht frei zugänglich sein.

Sollte der Proband kein mobiles Endgerät (Tablet, Smartphone) zur Verfügung haben, wird für den Check-In ein mobiles Endgerät vom Mitarbeiter zur Verfügung gestellt.

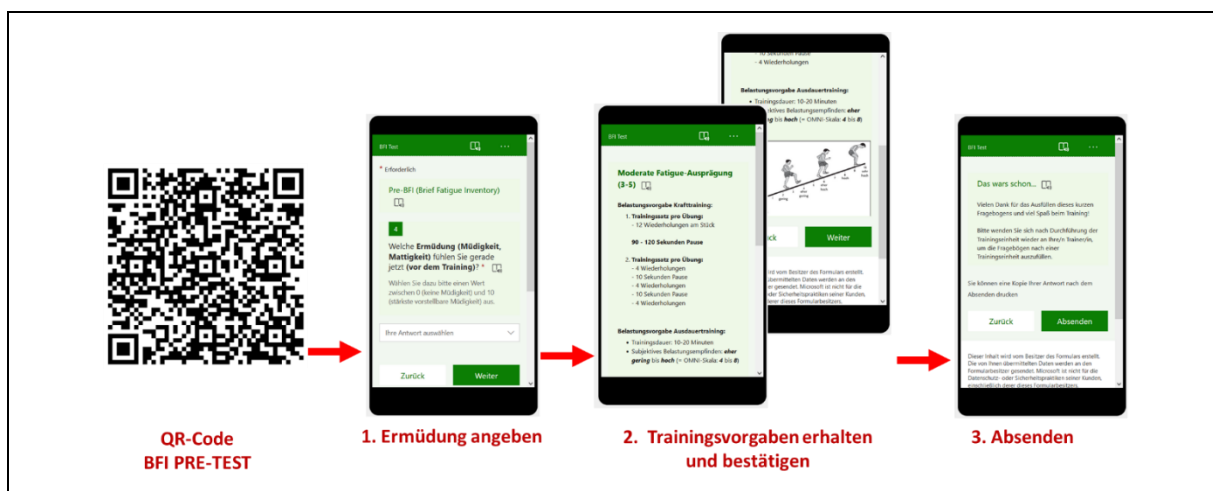


Abb. 11: Ablauf des Check-Ins

Nach der zweiwöchigen Eingewöhnungsphase, führen die Probanden **über acht Wochen ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining durch**. Die empfohlene Trainingshäufigkeit liegt bei 2-3 Trainingseinheiten pro Woche.

Die inhaltliche Gestaltung jeder einzelnen Einheit orientiert sich dabei an der tagesaktuellen Ausprägung der Fatigue. **Hierfür müssen die Probanden vor jeder Einheit ihre Fatigue mittels Microsoft Forms angeben und erhalten daraufhin ihre tagesaktuelle Trainingsempfehlung.**

Nachdem die Probanden das Training beendet haben, füllen Sie erneut die Abfrage des BFI in Microsoft Forms aus. Legen Sie hierfür jeweils den entsprechenden QR-Code vor. Weisen Sie die Probanden bitte darauf hin, dass unbedingt alle Angaben gemacht werden müssen und der Fragebogen vor und nach jedem Training übermittelt wird („Absenden“ klicken) (vgl. Abb. 12).



Abb. 12: Organisatorischer Ablauf einer Trainingseinheit

In den supervidierten Trainingseinheiten während der Gewöhnungsphase muss den Probanden der organisatorische Ablauf und die Trainingsvorgaben mehrmals erläutert werden, sodass sie für das eigenständige Training, diese auch umsetzen können.

Die Probanden dürfen während der Studie ausschließlich das tagesaktuelle Trainingsprogramm absolvieren. **Andere Trainingsformen (Gruppentraining, Zirkeltraining etc.) oder Übungen dürfen nicht absolviert werden, da dies nicht im Sinne des Studiendesigns ist.** Sollten Probanden Interesse an anderen Trainingsformen haben, können Sie sie darauf hinweisen, dass sie nach Abschluss der Studie (nach T1) jede weitere Übung oder Trainingsform ausführen dürfen.

Suchen Sie während der Studie bitte regelmäßig den persönlichen Austausch mit den Studienteilnehmern. Weisen Sie die Studienteilnehmer bitte bei jeder Gelegenheit auf die Bedeutung der digitalen Datenerfassung mittels Fitness-Tracker und Check-In/ Check-Out hin.



7.2 Krafttraining

Beim Krafttraining handelt es sich um ein maschinengestütztes Ganzkörpertraining an folgenden Übungen.

Übung 1	Beinpresse am Gerät
Übung 2	Beinstrecken am Gerät
Übung 3	Beinbeugen am Gerät
Übung 4	Latissimuszug am Gerät
Übung 5	Sitzendes Rudern am Gerät
Übung 6	Brustpresse am Gerät
Übung 7	Rückenstrecken am Gerät
Übung 8	Bauchpresse am Gerät

Die Trainingsintensität (Trainingsgewichte) werden in der Eingewöhnungsphase (E1, E2 und E3) ermittelt und nach vier Wochen Training (E4) angepasst. Dies erfolgt auf Grundlage des in **Kapitel 6 Eingewöhnungsphase** beschriebenen submaximalen Krafttests. Die Intensität liegt bei **8** auf der zehnstufigen OMNI-Skala.

Es werden an jeder Übung zwölf Wiederholungen durchgeführt. Die Satzpause beträgt 90-120 sek.

In Abhängigkeit von der tagesaktuellen Fatigue-Ausprägung wird die Satzstruktur und der Umfang angepasst. Dies erfolgt automatisiert im Rahmen des BFI-Tests vor dem Training.

Fatigue-Ausprägung	BFI-Skala (Item 1)	Belastungsmodifikation
Maximal	9-10	Kein Training
Hoch	6-8	2 Trainingssätze pro Übung mit jeweils 3 Clustern á 4 Wiederholungen (10 s Intraset-Pause)
Moderat	3-5	1. Trainingssatz pro Übung: 12 Wiederholungen am Stück; 2. Trainingssatz pro Übung: drei Cluster á 4 Wiederholungen (10 s Intraset-Pause)
Niedrig	0-2	2 Trainingssätze pro Übung mit jeweils 12 Wiederholungen am Stück

Jede Krafttrainingseinheit wird mittels **Fitness-Tracker** erfasst. Hierfür wird die Aktivität **KRAFTTRAINING** vor dem ersten Trainingssatz gestartet und nach dem letzten Trainingssatz beendet (vgl. Abb. 13).



Abb. 13: Tracking des Krafttrainings

7.3 Ausdauertraining

Das Ausdauertraining findet direkt im Anschluss an das Krafttraining statt. Die Belastungsintensität und der Belastungsumfang werden dabei entsprechend der tagesaktuellen Fatigue vorgegeben.

Die individuellen Vorgaben erhält der Proband jeweils, nachdem die BFI-Abfrage vor dem Training durchgeführt wurde.

Fatigue-Ausprägung	BFI-Skala (Item 1)	Belastungsmodifikation
Maximal	9-10	Kein Training
Hoch	6-8	Trainingsdauer: 5-10 min Subjektive Belastung: 4-6 RPE-Skala
Moderat	3-5	Trainingsdauer: > 10 min und ≤ 20 min Subjektive Belastung: 4-8 RPE-Skala
Niedrig	0-2	Trainingsdauer: > 20 min und ≤ 30 min Subjektive Belastung: 4-8 RPE-Skala

Innerhalb dieser Vorgaben kann der Proband das Ausdauertraining durchführen. Bei der Auswahl der Bewegungsform bzw. Trainingsgerät können alle vorhandenen Geräte genutzt werden.

Das Ausdauertraining wird mit dem **Fitness-Tracker** als Aktivität **CARDIO** aufgezeichnet (vgl. Abb. 14).

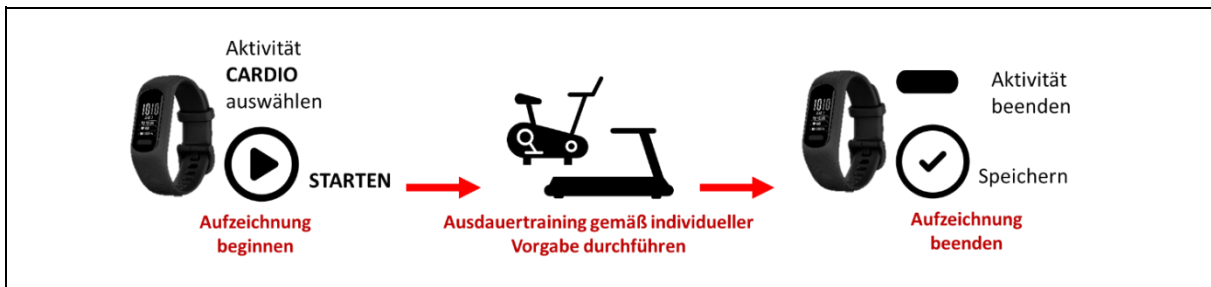


Abb. 14: Tracking des Ausdauertrainings

7.4 Check-Out

Nach der Trainingseinheit erfolgt der Check-out. Hierfür führt der Proband erneut die BFI-Befragung (Auswahl: **Nach dem Training (Post-Test)**) durch.

Der Check-Out muss nach jeder Trainingseinheit durchgeführt werden.

Hierfür wird dem Probanden der entsprechende QR-Code vorgelegt. Er scannt diesen mit dem eigenen Smartphone, um die Abfrage in Microsoft Forms zu öffnen (vgl. Abb. 15). Es müssen erneut folgende Angaben gemacht werden:

- Auswahl Fitnessstudio
- Eingabe Probandennummer
- Auswahl „**Nach dem Training (Post-Test)**“

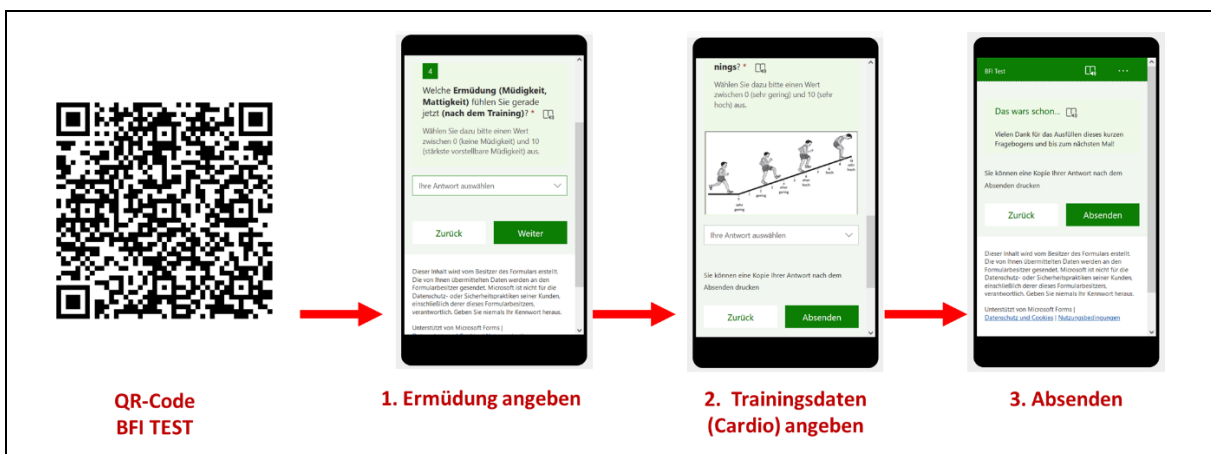


Abb. 15: Ablauf des Check-Outs

Während des Check-Outs erkundigt sich der Trainer nach dem Training. Im Rahmen dieses Gespräch sollte auch der Hinweis gegeben werden, den Fitness-Tracker **nach jeder Einheit mit der fitrockr App zu synchronisieren**.

8 Betreuung der Interventionsgruppe

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe sollen an zwei bis drei Tagen pro Woche in Ihrer Einrichtung trainieren. Beim Check-In und Check-Out vor bzw. nach jeder Trainingseinheit sollte die Möglichkeit für ein kurzes Feedbackgespräch genutzt werden.

Die Fragen aus der folgenden Tabelle dienen als Vorlage für regelmäßige Feedbackgespräche zwischen Trainer und Proband.

Frage	Erläuterung
„Gibt es Probleme beim Training?“	Wenn Probleme bei bestimmten Übungen auftauchen, sollten die Trainer die Übungsausführung kontrollieren.
„Wie häufig wird trainiert?“	Die Trainingshäufigkeit sollte bei 2-3 Einheiten pro Woche liegen. Weisen Sie die Probanden ggf. darauf hin, dass bei 2-3 Trainingseinheiten pro Woche optimale Trainingsergebnisse zu erwarten sind. Dabei besteht ein ideales Verhältnis aus Training und Erholung.
„Funktioniert der Check-In und Check-Out vor bzw. nach dem Training?“	Die BFI-Abfrage vor und nach dem Training ist entscheidender Bestandteil der Studie. Nur so können die Daten auch erfasst und ausgewertet werden. Sensibilisieren Sie die Probanden bitte dafür, dass ausnahmslos vor und nach jeder Einheit ein Check-In und Check-Out durchgeführt werden muss.
„Werden die Trainingsvorgaben umgesetzt?“	Die Trainingsvorgaben orientieren sich an der tagesaktuellen Belastbarkeit. Durch das Umsetzen dieser Vorgaben kann der langfristige Trainingserfolg ohne Überlastung gewährleistet werden.
„Funktioniert das Tracken der Einheiten?“	Über das Tracken der Trainingseinheiten können die Trainingsdaten im Anschluss ausgewertet werden. Achten Sie darauf, dass vor Kraft und Ausdauertraining jeweils eine eigene Aktivität gestartet wird.
„Wird der Fitness-Tracker auch im Alltag und nachts getragen?“	In dieser Studie werden nicht nur die Trainingsdaten sondern auch die Aktivitäts-, Schlaf- und Stressdaten erfasst und ausgewertet. Das Ergebnis der Studie hängt also auch davon ab, dass die Fitness-Tracker möglichst rund um die Uhr getragen werden.
„Funktioniert die Synchronisation mit Fitrockr?“	Nur wenn die Uhr regelmäßig mit fitrockr synchronisiert wird, werden die Daten auch an die DHfPG übermittelt. Weisen Sie bitte so oft wie möglich darauf hin, dass die Probanden die Uhr mit keiner anderen App als fitrockr verbinden dürfen. Eine Synchronisation mit einer anderen App führt unmittelbar zum Datenverlust und muss daher auf jeden Fall ausgeschlossen werden.
<p>Bitte informieren Sie den Studienkontakt der DHfPG, Andreas Barz, unmittelbar über etwaige Fragen oder Probleme. Dies gilt auch für technische Probleme mit Fitness-Trackern oder Microsoft Forms</p> <p style="text-align: center;">a-barz@dhfpg-bsa.de 0681-6855-256</p>	

8.1 Supervidierte Trainingseinheit (E4)

Wenn der Proband vier Wochen trainiert hat, erfolgt eine supervidierte Trainingseinheit. Vereinbaren Sie hierzu frühzeitig einen Termin mit dem Probanden. Diese Einheit verfolgt folgende Zwecke:

- **Feedback**

Orientieren Sie sich hier an der **Checkliste auf der vorherigen Seite**. Stellen Sie hier bitte unter anderem erneut sicher, dass der Proband den **Check-In und Check-Out korrekt durchführt** und den **Fitness-Tracker regelmäßig mit fitrockr synchronisiert**. Betonen Sie erneut, dass der **Fitness-Tracker ausschließlich mit fitrockr** synchronisiert werden darf. **Wird der Tracker mit einer anderen App verbunden, führt dies zum Verlust wichtiger Daten.**

- **Anpassung der Trainingsgewichte (submaximaler Krafttest)**

Das Vorgehen ist hier analog wie bei der Ermittlung der Trainingsgewichte in E1 (vgl. Abb. 16 und Abb. 7). In der Regel wird der submaximale Krafttest jedoch schneller durchführbar sein, da die bisherigen Trainingsgewichte bekannt sind und daher meist innerhalb von ein bis zwei Testsätzen das neue Gewicht ermittelt werden kann.

Der Trainer überträgt die ermittelten Trainingstermine in Microsoft Forms. Sollte das Gewicht unverändert sein, wird das bisherige Gewicht eingegeben.



Abb. 16: QR-Code zum Aktualisieren der Trainingsgewichte in E4

Anschließend erfolgt das Ausdauertraining gemäß der tagesaktuellen Vorgabe.

In dieser Einheit wird – wie in jeder anderen Einheit – ein Check-In und Check-Out durchgeführt.



8.2 Abschlusseinheit (E5)

In der achten und letzten Trainingswoche wird erneut ein submaximaler Mehrwiederholungskrafttest durchgeführt. Vor dem Training führt der Proband den Check-In durch. Anschließend erfolgt die Krafttestung mit dem Trainer. Hierbei sollte das maximal mögliche Gewicht für 12 Wiederholungen bei einer subjektiven Anstrengung von 8 auf der OMNI-Skala ermittelt werden. Das Vorgehen ist hierbei analog zum Vorgehen auf der vorherigen Seite (vgl. Abb. 16).

Anschließend erfolgt das Ausdauertraining gemäß der tagesaktuellen Vorgabe. Die Trainingseinheit wird mit dem Check-Out und der Synchronisation des Fitness-Trackers beendet.

Nach der achten Woche sollte die Abschlusstestung (T1) erfolgen. Behalten Sie bitte den zeitlichen Verlauf jedes einzelnen Probanden im Blick und vereinbaren Sie frühzeitig einen Termin zur Abschlusstestung.

9 Betreuung der Wartegruppe

Die Wartegruppe beginnt nach einer achtwöchigen Wartephase mit dem Training in Ihrer Einrichtung. Nach der Abschlussuntersuchung (T1) führen diese Probanden die Intervention in Ihrer Einrichtung durch. Während ihrer Interventionsphase (nach T1) entspricht daher die Betreuung dem Vorgehen, wie es oben für die Interventionsgruppe dargestellt ist.

Die Probanden der Wartegruppe erhalten von Ihnen nach Ihrer Eingangsuntersuchung einen Fitness-Tracker und eine Instruktion in dessen Bedienung. Während der Wartephase stehen Sie den Probanden der Wartegruppe als Ansprechpartner zur Verfügung. Wir empfehlen auch während der Wartephase alle zwei Wochen in telefonischen Kontakt zu treten, um so bereits eine Bindung an Ihre Einrichtung und das später stattfindende Training zu erzielen.

Folgende Fragen sollten Sie als Leitfaden für die Betreuung nutzen

Frage	Erläuterung
„Wird der Fitness-Tracker auch im Alltag und nachts getragen?“	In dieser Studie werden nicht nur die Trainingsdaten, sondern auch die Aktivitäts-, Schlaf- und Stressdaten erfasst und ausgewertet. Das Ergebnis der Studie hängt also auch davon ab, dass die Fitness-Tracker möglichst rund um die Uhr getragen werden. Besonders die Wartegruppe liefert einen wichtigen Beitrag durch das Tragen der Fitness-Tracker.
„Funktioniert die Synchronisation mit Fitrockr?“	Wir empfehlen die Uhr mehrmals pro Woche mit fitrockr zu synchronisieren. Nur so werden die Daten auch an die DHfPG übermittelt und können für die Studie ausgewertet werden. Weisen Sie bitte so oft wie möglich darauf hin, dass die Probanden die Uhr mit keiner anderen App als fitrockr verbinden dürfen. Eine Synchronisation mit einer anderen App führt unmittelbar zum Datenverlust und muss daher auf jeden Fall ausgeschlossen werden.
„Wird der Alltag beibehalten?“	Die Probanden der Wartegruppe sollten während der Wartephase ihren Alltag möglichst beibehalten und auf zusätzliche sportliche Aktivitäten verzichten, da dies das Studienergebnis beeinflusst. Weisen Sie die Probanden bei Gelegenheit darauf hin, dass Sie nach Ablauf der Wartephase auf jeden Fall mit dem identischen Training beginnen werden und bereits jetzt entscheidender Teil der Studie sind.
Bitte informieren Sie den Studienkontakt der DHfPG, Andreas Barz, unmittelbar über etwaige Fragen oder Probleme. Dies gilt auch für technische Probleme mit Fitness-Trackern oder Microsoft Forms	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> a-barz@dhfpg-bsa.de 0681-6855-256 </div>	



Nach der vierten Woche der Wartephase sollen die Probanden zu einem persönlichen Termin in Ihrer Einrichtung kommen. Der Termin hierfür sollte bereits während der Eingangstestung (T1) gemacht werden. Dieser Termin verfolgt folgende Zwecke:

- Synchronisation der Uhren vor Ort
- Feedbackgespräch (vgl. vorherige Seite)
- Terminvereinbarung für Abschlussuntersuchung (T1)

Nach 8 Wochen Wartephase erfolgt die Abschlussuntersuchung (T1). Der Termin hierfür sollte während des persönlichen Termins zur Mitte der Wartephase erfolgen.

10 Abschlusstest (T1)

Innerhalb einer Woche nach Ablauf der individuellen achtwöchigen Interventions- bzw. Wartphase erfolgt die Abschlusstestung. Achten Sie in der Interventionsgruppe darauf, dass mindestens 48 Stunden zwischen letzter Trainingseinheit und T1 liegen.

Die Datenaufnahme in T1 (vgl. Abb. 17) ist identisch zwischen Interventions- und Wartegruppe.

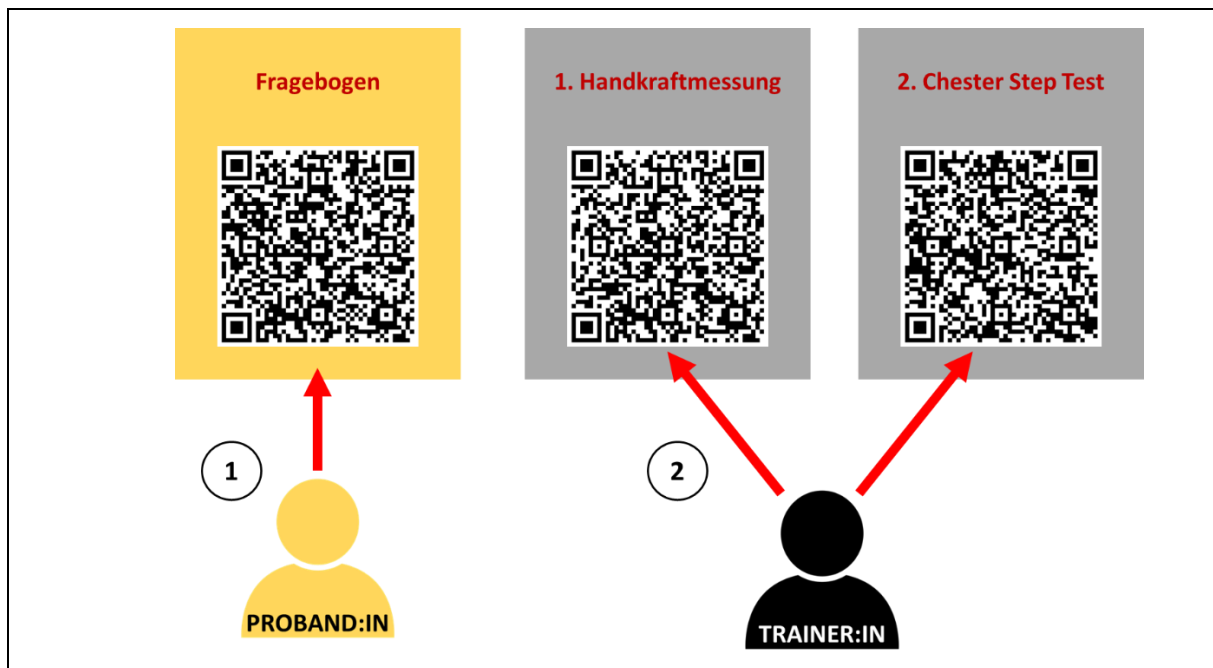


Abb. 17: Ablauf der Abschlusstestung (T1)

Die Testdurchführung der Handkraftmessung (vgl. Kapitel 5.3.1 Handkraftmessung) bzw. des Chester Step Test (vgl. Kapitel 5.3.2 Chester Step Test) sind in den entsprechenden Kapiteln nachzulesen.



10.1 Abschluss Wartegruppe

Nach Durchführung der T1 Messung beginnt für die Probanden die Interventionsphase. Deren Ablauf entspricht den Darstellungen oben (vgl. ab Kapitel 6 Eingewöhnungsphase).

Schließen Sie mit diesen Probanden nun auch eine Mitgliedschaftsvereinbarung ab.

10.2 Abschluss Interventionsgruppe

Stellen Sie sicher, dass die Daten der Uhr bei T1 ein letztes Mal mit fitrockr synchronisiert werden. Für die Probanden der Interventionsgruppe ist die Studie nach T1 beendet. Nehmen Sie den Fitness-Tracker entgegen und protokollieren dies entsprechend im Leihvertrag.



Rechnung

Name:

Geburtsdatum:

Rechnungsdatum:

Pos.	Bezeichnung
------	-------------

1	Rückerstattung
---	----------------

	Ärztliche Unbedenklichkeitsbescheinigung
--	--

	Rechnungsbetrag
--	------------------------

	-10,-(zehn) EUR
--	------------------------

Bitte überweisen Sie den Rechnungsbetrag an die unten genannte Bankverbindung.

Kontodetails

Inhaber

IBAN

BIC

Kreditinstitut

**Studienleitung:**

Prof. Dr. med. Johannes Jäger MME
Zentrum für Allgemeinmedizin
Medizinische Fakultät der Universität
des Saarlandes, Gebäude 80.2,
66421 Homburg
Unter fachlicher Beratung und Mitbe-
treuung durch:
SR Dr. med. Jürgen Rissland MBA
Zentrum für Infektionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Mitbetreuung:

Prof. Dr. phil. Arne Morsch
Prof. Dr. phil. Markus Wanjek
Deutsche Hochschule für Prävention
und Gesundheitsmanagement
Hermann-Neuberger-Sportschule 3
66123 Saarbrücken

Studienkontakt:

Andreas Barz
Deutsche Hochschule für Prävention
und Gesundheitsmanagement
Hermann-Neuberger-Sportschule 3
66123 Saarbrücken
Tel.: +49 681 6855-256
E-Mail: a-barz@dhfpg-bsa.de

Informationsblatt zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung

„Effekte eines 8-wöchigen individualisierten Fitnesstrainings auf Post-COVID-Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

Das Ziel dieser Studie ist es, die Effekte eines achtwöchigen individualisierten Fitnesstrainings (kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining) auf ausgewählte Langzeitsymptome bei Post-COVID-Betroffenen zu untersuchen. Aus den Ergebnissen dieser wissenschaftlichen Untersuchung sollen Folgerungen für eine verbesserte Behandlung von Post-COVID-Betroffenen durch körperliches Training abgeleitet werden. Im Anschluss an eine COVID-19-Erkrankung ist das Fatigue-Syndrom ein häufig auftretender Symptomkomplex. In diesem Zusammenhang erscheint besonders die Erhöhung der körperlichen Aktivität durch gezieltes Training als effektive Form der Krankheitsbewältigung bzw. Symptomlinderung und soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden.

Dauer der Studie

Die Studierenerhebungen finden in einem Gesamtzeitraum von ca. elf Wochen statt. Im Anschluss an eine zweiwöchige Test- und Eingewöhnungsphase wird je nach Gruppenzugehörigkeit entweder eine achtwöchige Trainingsintervention oder eine Kontrollphase durchlaufen. Sollte es zum Ausfall von Trainingseinheiten während der Trainingsintervention kommen, können diese angehängt werden, wodurch sich die Interventionsdauer verlängern kann.



Ablauf der Studie

Mit allen Studienteilnehmern wird eine Eingangsuntersuchung in Form einer Befragung zu Post-COVID-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine Testung der aktuellen körperlichen Leistungsfähigkeit (Handkraft- und Stufentest) durchgeführt. Anschließend werden die Studienteilnehmer entweder der Trainings- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen wird per Zufallsprinzip festgelegt, d. h. die Teilnehmer können die Gruppe nicht selbst auswählen. Die Studienleiter haben ebenfalls keinen Einfluss darauf, welcher Gruppe sie zugewiesen werden.

Während die Teilnehmer der Trainingsgruppe im Anschluss an die Eingangsuntersuchung mit der Trainingsphase starten, werden die Probanden der Kontrollgruppe zunächst angehalten, ihren derzeitigen Alltag für einen Zeitraum von acht Wochen fortzuführen. Nach Ablauf der Kontrollphase von acht Wochen beginnt die Kontrollgruppe ebenfalls mit dem Training. Die Untersuchungen und Trainingseinheiten finden in einer saarländischen Fitness- und Gesundheitseinrichtung in der Nähe zum jeweiligen Wohnort des Teilnehmers statt. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe erfolgt eine Dokumentation von Aktivitäts-, Stress- und Schlafdaten mittels eines Fitnesstrackers.

Vor Beginn des eigentlichen Trainings findet eine zweiwöchige Eingewöhnungsphase mit vier Terminen statt. Hierbei erfolgt eine Unterweisung in die Übungen/Geräte für das Krafttraining und es wird in Abhängigkeit von der individuellen Symptomatik und Leistungsfähigkeit die geeignete Trainingsintensität ermittelt. Die Festlegung und Steuerung der Intensität des Ausdauertrainings erfolgt ebenfalls in Abhängigkeit von der aktuellen Fatigue-Symptomatik und des subjektiven Belastungsempfindens. Im Anschluss an die Eingewöhnungsphase findet ein achtwöchiges kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining mit zwei bis drei Einheiten pro Woche statt. Nach Abschluss der Trainings- und Kontrollphase erfolgt analog zur Eingangsuntersuchung in beiden Gruppen eine erneute Testung der zu Beginn erhobenen Daten.

Datenerhebung und Voraussetzungen zur Teilnahme

Die Datenerhebung erfolgt in von der Studienleitung ausgewählten saarländischen Fitness- und Gesundheitseinrichtungen. Mit der Teilnahme an der Studie erklären Sie Ihre Bereitschaft zu einem regelmäßigen Kraft- bzw. Ausdauertraining über acht Wochen (Häufigkeit: zwei bis drei Einheiten pro Woche, Dauer: 40–60 Minuten pro Einheit) bzw. zum Durchlaufen einer Kontrollphase. Das Training in den beteiligten Fitness- und Gesundheitseinrichtungen ist während der Dauer der Studie für Sie kostenfrei. Während der Studie dürfen keine zusätzlichen, über die Trainingsvorgaben hinausgehenden



Trainingsaktivitäten durchgeführt (Interventionsgruppe) und sonstige Freizeitaktivitäten nur im bisherigen Umfang absolviert werden (Interventions- und Kontrollgruppe).

Mit Studienbeginn erhalten Sie einen Fitnesstracker (Armbanduhr) und werden angehalten, diesen während der gesamten Studiendauer zu tragen. Hierüber werden Ihre Aktivitäts-, Schlaf- und Stressdaten zu Studienzwecken erfasst.

Für die Teilnahme an der Studie muss eine ärztliche Bescheinigung über die Sporttauglichkeit vorliegen. Hierin wird bestätigt, dass keine Kontraindikationen für die Absolvierung eines Fitnesstrainings bestehen.

Alle Probanden erklären schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme, zu allen Untersuchungen und zur Verwendung ihrer pseudonymisierten Daten.

Gefährdungen im Rahmen der Studie, Versicherung

Durch die ärztliche Bescheinigung der Sporttauglichkeit ist sichergestellt, dass das Gefährdungsrisiko durch körperliche Belastung im Rahmen der Studie nicht über das normale Maß erhöht ist. Das Risiko einer Überlastung durch das Training wird dadurch reduziert, dass die Trainingsbelastungen individuell an die vorhandene Symptomatik bzw. das Leistungsniveau angepasst werden und keine maximalen Intensitäten zur Anwendung kommen.

Die Probanden sind für den Zeitraum, in dem sie im Rahmen der Studie regelmäßig im Fitnessstudio trainieren, unfallversichert.

Datenschutz, Veröffentlichungen

Ihre personenbezogenen Daten werden gemäß den aktuell geltenden Datenschutzbestimmungen nur für die wissenschaftliche Untersuchung erhoben und verarbeitet. Bei den für die wissenschaftliche Untersuchung erhobenen erforderlichen Daten handelt es sich um Aktivitäts-, Stress- und Schlafdaten in pseudonymisierter Form. Die Daten werden dabei auch in elektronischer Form gespeichert. Eine Nichtbereitstellung der personenbezogenen Daten führt dazu, dass Sie nicht an der wissenschaftlichen Untersuchung teilnehmen können.



Es werden ohne Ihre ausdrückliche Einwilligung keine personenbezogenen Daten an Dritte übermittelt. Hiervon ausgenommen sind die an der wissenschaftlichen Untersuchung teilnehmenden Institutionen, an die die personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken übermittelt, werden sowie Unternehmen, mit denen die DHfPG einen Auftragsverarbeitungsvertrag zu dem oben genannten Zweck hat.

Die oben erwähnten Daten werden in dieser Form für die Dauer von 15 Jahren gespeichert. Danach werden die Daten nur im Rahmen der gesetzlichen Aufbewahrungspflicht gespeichert und nach deren Ablauf automatisch gelöscht.

Ihnen stehen im Zusammenhang der Datenverarbeitung folgende Rechte zu:

das Recht auf Auskunft, ein Berichtigungsrecht, das Recht auf Löschung, das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung sowie das Recht, gespeicherte Daten herauszuverlangen, um sie bei einem anderen Verantwortlichen speichern zu lassen (Recht auf Datenübertragbarkeit).

Sie haben bei unrechtmäßiger Datenverarbeitung das Recht, Widerspruch einzulegen. Der Verantwortliche verarbeitet die personenbezogenen Daten dann nicht mehr, es sei denn, er kann zwingende schutzwürdige Gründe für die Verarbeitung nachweisen, die die Interessen, Rechte und Freiheiten der betroffenen Person überwiegen, oder die Verarbeitung dient der Geltendmachung, Ausübung oder Verteidigung von Rechtsansprüchen.

Der Verantwortliche für die Datenverarbeitung:

Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement GmbH

Hermann-Neuberger-Sportschule 3

66123 Saarbrücken

Tel.: 0681 6855-256

E-Mail: info@dhfpg-bsa.de



Literaturverzeichnis

- Ahmadi Hekmatikar, A. H., Ferreira Júnior, J. B., Shahrbanian, S. & Suzuki, K. (2022). Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (4).
- Bundesärztekammer. (2022). Post-COVID-Syndrom (PCS). *Deutsches Ärzteblatt*, 14. Oktober 2022. https://doi.org/10.3238/arztebl.2022.Stellungnahme_PCS
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2022). *Was ist Long-COVID?* Zugriff am 29.11.2022. Verfügbar unter <https://www.longcovid-info.de/allgemeine-infos/was-ist-long-covid/>
- Cattadori, G., Di Marco, S., Baravelli, M., Picozzi, A. & Ambrosio, G. (2022). Exercise Training in Post-COVID-19 Patients: The Need for a Multifactorial Protocol for a Multifactorial Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (8). <https://doi.org/10.3390/jcm11082228>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y. et al. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinical Medicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- Förster, C., Colombo, M. G., Wetzel, A.-J., Martus, P. & Joos, S. (2022). Persistierende Symptome nach COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt*, 119 (10), 167–174.
- IKK Südwest. (2021). *Ausgewählte Befragungsergebnisse Versichertenbefragung zu den Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion. Auszüge Ergebnis-Präsentation vom 08.07.2022*. Saarbrücken: IKK Südwest.
- Jacob, R., Michels, H., Schreiber, S. & Kreutz, A. (2022). *Corona: Verlauf, Quarantäne, Folgen. Befragung der Betroffenen. Landkreis Trier-Saarburg. Abschlussbericht*. Universität Trier. Zugriff am 29.11.2022. Verfügbar unter <https://www.swr.de/swraktuell/rheinland-pfalz/trier/long-covid-studie-gesundheitsamt-universitaet-trier-vorgestellt-100.html>
- Jimeno-Almazán, A., Pallarés, J. G., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz Martínez, B. J. et al. (2021). Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (10).
- Koczulla, A. R., Ankermann, T., Behrends, U., Berlit, P., Berner, R. & Böing, S. e. a. (2022). *AWMF S1-Leitlinie Long-/Post-COVID. Registernummer 020 - 027*. Stand: 17.08.2022 (Version 2.0). Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Zugriff am 29.11.2022. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027I_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf
- Long COVID Deutschland. (2022). *Long COVID in Deutschland: Fakten und Zahlen*. Stand: 18. Mai 2022. Zugriff am 29.11.2022. Verfügbar unter <https://longcoviddeutschland.org/wp-content/uploads/2022/05/LCD-Faktenblatt-18.-Mai-2022.pdf>
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A. et al. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11 (1), 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Nguyen, N. N., van Hoang, T., Dao, T. L., Dudouet, P., Eldin, C. & Gautret, P. (2022). Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 41 (4), 515–545. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04417-4>
- Peter, R. S., Nieters, A., Kräusslich, H.-G., Brockmann, S. O., Göpel, S., Kindle, G. et al. (2022). Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *British Medical Journal*, 379, e071050. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050>



- Puta, C., Haunhorst, S. & Bloch, W. (2021). Post-akutes COVID-19 ("long-COVID"): Andauernde Symptome, mögliche Ursachen und symptomgeleitetes post-akut COVID-19 Management zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Scoping Review). *Sports Orthopaedics and Traumatology*, 37 (3), 214–225. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2021.08.006>
- Rabady, S., Altenberger, J., Brose, M., Denk-Linnert, D.-M., Fertl, E., Götzinger, F. et al. (2021). Leitlinie S1: Long COVID: Differenzialdiagnostik und Behandlungsstrategien. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133 (Suppl 7), 237–278. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01974-0>
- Scurati, R., Papini, N., Giussani, P., Alberti, G. & Tringali, C. (2022). The Challenge of Long COVID-19 Management: From Disease Molecular Hallmarks to the Proposal of Exercise as Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (20). <https://doi.org/10.3390/ijms232012311>



Studienmanual



POST-COVID STUDIE 2023

**Effekte eines 8-wöchigen individualisierten Fitnessstrainings
auf Post-COVID-Fatigue und
gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie

Update vom 14.April 2023

Deutsche Hochschule für Prävention und
Gesundheitsmanagement (DHfPG)
Hermann-Neuberger-Sportschule 3
66123 Saarbrücken



Hintergrund

In Folge der im März 2023 durchgeführten Pilotstudien und den Schulungen in allen teilnehmenden Einrichtungen, konnten wir neue Erkenntnisse gewinnen, die wir im Studiendesign berücksichtigen werden. Dies ermöglicht uns die Aussagekraft und wissenschaftliche Güte der Post-COVID-Studie noch weiter zu erhöhen.

Hieraus ergeben sich einige wenige Modifikationen des ursprünglichen Studienmanuals aus März 2023.

In diesem kurzen Update werden alle relevanten Änderungen in Kürze erläutert. Sollten sich darüber hinaus Fragen oder Unklarheiten ergeben, können Sie sich jederzeit mit dem Studienkontakt der Deutschen Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement in Kontakt setzen.

Andreas Barz

a-barz@dhfpg-bsa.de

+49 681 6855 256

An dieser Stelle möchten wir uns auch für das große Engagement, welches die teilnehmenden Einrichtungen bereits jetzt gezeigt haben, bedanken.

Die Studienverantwortlichen

1 Risikoaufklärung

Art der Änderung: Risikoaufklärung vor Studienbeginn.

Erläuterung: Zu Beginn des ersten Termins (T0) wird vorab mit den Probanden eine Risikoaufklärung durchgeführt. Der Proband bestätigt dies durch die Unterschrift auf dem entsprechenden Formular. Eine Vorlage wird von der DHfPG übermittelt.

Hintergrund: Es wurde festgestellt, dass bei einigen Personen Unsicherheiten bezüglich eines körperlichen Trainings bestehen. Im Rahmen der Aufklärung wird auf mögliche Risiken eingegangen. Zudem dient sie als rechtliche Absicherung.

2 Anpassungen der Testinstrumente

2.1 Handkraftmessung

Art der Änderung: Zwei Handkraftmessungen im Abstand von 60 Minuten bei T0 und T1.

Erläuterung: Zusätzlich zu der bisher geplanten Handkraftmessung wird eine weitere Messung vorangestellt. Zwischen erster und zweiter Messung erfolgt eine 60-minütige Wartephase, in der sich der Proband nicht geistig oder körperlich anstrengen soll.

Hintergrund: Die doppelte Handkraftmessung ist ein standardisiertes Messverfahren der Charité Berlin, um die Belastungstoleranz von Post-COVID-Betroffenen zu untersuchen. Dies ist ein wichtiger Parameter im Kontext von Post-COVID.

2.2 Festlegung Trainingsgewichte

Art der Änderung: Durchführung submaximaler Krafttest entfällt.

Erläuterung: Anstelle eines subjektiven Mehrwiederholungskrafttests wird mit allen Probanden eine individuelle Geräte- und Trainingsgewöhnung durchgeführt. Das Ziel der supervidierten Trainingseinheiten ist **nicht die Ermittlung des Trainingsgewichts für RPE 8**, sondern eine **individuelle Heranführung an das Krafttraining durch die Trainer**.



Dabei sollte die individuelle Belastbarkeit des Probanden berücksichtigt werden. Dies heißt, dass ggf. auch nicht alle acht Übungen im Rahmen eines Gewöhnungstermins durchgeführt werden können. Die Probanden sollten nach den Gewöhnungsterminen alle Geräte beherrschen und wissen, wie sie die Belastung durch die Anzahl der Übungen und Sätze oder durch Verringerung des Trainingsgewichts tagesaktuell anpassen können.

Die Übermittlung der Gewichte mittels QR-Code ist für die Termine E1-E5 nicht erforderlich.

Hintergrund: Im Rahmen der Pilotstudien wurde festgestellt, dass einige Personen die Vorgabe nicht realisieren können. Daher wird die Trainingsbetreuung nun noch weiter optimiert, um individualisierte Belastungssteuerung und Trainingserfolg zu gewährleisten.

3 Allgemeine Hinweise

3.1 Trainingsgestaltung

Art der Änderung: Trainingsgestaltung wurde weiter individualisiert.

Erläuterung: Die Probanden sollen weiterhin an allen 8 Übungen 2 Sätze mit je 12 Wiederholungen durchführen. Die Satzstruktur wird nach wie vor der tagesaktuellen Fatigue angepasst. **Allerdings können die Probanden anhand ihrer tagesaktuellen Leistungsreserven selbst entscheiden, mit welcher RPE sie an dem jeweiligen Tag trainieren. Zusätzlich können Sie ggf. auch weniger Übungen oder Sätze machen, wenn die eigenen Energiereserven nicht ausreichen (Pacing).** Auch beim Ausdauertraining können die Probanden selbstständig und in Abhängigkeit der Tagesform die Trainingsvorgaben modifizieren.

Die Probanden protokollieren ihr Training mit einem **standardisierten Trainingsplan (siehe Anhang) und mit dem Check-In und Check-Out.**

Hintergrund: Durch diese Änderung wird die Strategie des Energie- und Belastungsmanagements (Pacing) im Training noch weiter in den Fokus der Untersuchung gerückt.



3.2 Trainingsbetreuung

Die ersten Erfahrungen mit den Probanden zeigen, dass Belastbarkeit und Beschwerden stark heterogen ausgeprägt sind. Aus diesem Grund sollte in der Trainingsbetreuung ein individualisierter Ansatz verfolgt werden, der sich stets an der tagesaktuellen Belastbarkeit des Probanden orientiert (Pacing).

Dies bedeutet auch, dass die Probanden langsam an die vorgesehene Trainingsempfehlung (2-3x pro Woche entsprechend der Vorgabe) herangeführt werden sollen, um Überlastungen zu vermeiden.

Die Belastung sollte nur dann erhöht werden, wenn die Probanden auch die Rückmeldung geben, dass sie nach der vorherigen Trainingsbelastung keine anhaltende Verschlechterung, die über eine reguläre „Trainingsermüdung“ hinausgeht, verspürt haben.



Risikoaufklärung



POST-COVID STUDIE 2023

- Ihr Arzt hat Ihnen die Freigabe für die Teilnahme an unserer Studie erteilt, das heißt Sie dürfen ein überwachtes Trainingsprogramm, das professionell angeleitet wird, absolvieren.
- Damit orientiert sich Ihr Arzt an der Behandlungsleitlinie bei Long/Post-COVID, wonach körperliche Aktivität bzw. Training in die Behandlung bestmöglich einbezogen werden sollen.
- Es ist davon auszugehen, dass ein angeleitetes Training, welches sich an den individuellen Möglichkeiten orientiert, einen wichtigen Beitrag zur Krankheitsbewältigung im Sinne einer Symptomlinderung leisten kann. Dies soll im Rahmen der Studie näher erforscht werden.
- Viele Probanden haben angegeben, dass sie sich nach körperlichen Belastungen ermüdet fühlen und diese als sehr anstrengend empfinden.
- Dem wird dadurch begegnet, dass sich die Trainingsbelastung immer an der tagesaktuellen subjektiven Belastbarkeit orientiert („Hohe Müdigkeit/Fatigue -> Niedrige Belastung“) und den eigenen Energiereserven („Pacing“).
- Besonders in den ersten Einheiten sollten bewusst niedrige Belastungen durchgeführt werden, die nur zu einer geringen Erschöpfung führen.
- Eine kurzfristige Ermüdung nach dem Training ist als physiologisch normal anzusehen und ist von einer Belastungsintoleranz abzugrenzen. Reguläre trainingsbedingte Ermüdung ist durch eine Erschöpfung unmittelbar nach dem Training gekennzeichnet, die im Laufe der nächsten Stunden bis Tage wieder abnimmt. Schlaf und Ruhe führt bei einer regulären Trainingsermüdung zur Erholung.
- Körperliches Training kann bei Post-COVID-Betroffenen in einigen Fällen zu einer Verschlechterung der Symptome im Sinne einer Verstärkung der Fatigue-Symptomatik führen (Belastungsintoleranz). Diese Form der Ermüdung setzt im Unterschied zu einer regulären Trainingsermüdung nicht unmittelbar nach dem Training, sondern erst im Abstand von mehreren Stunden ein.
- Eine derartige Symptomverschlechterung sollte auf jeden Fall vor Beginn der nächsten Trainingseinheit mit den Sport- und Bewegungstherapeuten vor Ort besprochen werden. Gegeben falls kann auch der Hausarzt zu Rate gezogen werden.



- Regelmäßigkeit ist wichtiger als die Progression der Belastung und Umfangssteigerungen: Die Belastung ist nur dann zu steigern, wenn der Proband nach dem Training keine Symptomverschlechterung verspürt.
- Bei Symptomverschlechterung trotz Individualisierung der Intensität und Fokussierung auf Regelmäßigkeit des Trainings ohne Belastungs-/Umfangsteigerung ist ein Abbruch des Trainingsprogramms erforderlich.

Sollten von Seiten des Probanden oder auch der betreuenden Trainer weitere Fragen bestehen, sollte der Studienkontakt (Andreas Barz) vor Trainingsbeginn kontaktiert werden.

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie, dass Sie die genannten Punkte zur Kenntnis genommen haben und an der Post-COVID-Studie teilnehmen möchten.

Name Proband/-in: _____

Datum, Unterschrift: _____

Name Trainer/-in: _____

Unterschrift: _____

Anhang 2: Fehlende Datenpunkte

Tab. 16: Fehlende Datenpunkte. FSS = Fatigue Severity Scale, F_{mean} = Durchschnitt Handgriffkraft, F_{max} = Max. Handgriffkraft, CST = Chester Step Test, SF-12 = Short Form 12, PEM = Post-exertionelle Malaise

Messwert	Group	T0	T1
FSS	KON	/	2
	INT	1	1
F_{max}	KON	/	0
	INT	/	2
F_{mean}	KON	/	0
	INT	/	2
Fatigue Ratio 1	KON	/	1
	INT	/	5
Fatigue Ratio 2	KON	2	2
	INT	2	2
Recovery Ratio	KON	2	3
	INT	2	5
CST	KON	/	1
	INT	1	4
SF-12 Psychi- sche Dimension	KON	/	2
	INT	1	1
SF-12 Körperli- che Dimension	KON	/	2
	INT	1	1
PEM	KON	/	2
	INT	1	1

LEBENS LAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion:	18.11.2025
Dekan:	Prof. Dr. Matthias Hanning
Berichterstatter:	Prof. Dr. Johannes Jäger
	Prof. Dr. Tim Meyer