Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Harald Gündel

Verbessert langsames geführtes Atmen Depressivität und Angstsymptome bei Patientinnen und Patienten mit Post-COVID-Syndrom?

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

Philipp Bastian Reichel
Geboren in Stuttgart

2025

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Harald Gündel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Birgit Abler

Tag der Promotion: 27.02.2026

Dieser Absatz wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III
1 Einleitung 1
1.1 Post-COVID-Syndrom 2
1.1.1 Definition und Begrifflichkeiten 2
1.1.2 Symptomatik und Prävalenz 4
1.1.3 Diagnostik 6
1.1.4 Ursache, Pathogenese und Risikofaktoren 9
1.1.5 Behandlungsmöglichkeiten 12
1.2 Depression und Angststörung innerhalb des Post-COVID-Syndroms 14
1.3 Autonome Regulation 18
1.3.1 Herzratenvariabilität: Einführung 18
1.3.2 Paced breathing: Definition und Anwendung 20
1.3.3 Aktueller Forschungsstand beim Post-COVID-Syndrom 23
1.4 Fragestellung und Hypothesen 25
2 Material und Methoden 28
2.1 Ethikantrag 28
2.2 Studiendesign 28
2.3 Rekrutierung mit Ein- und Ausschlusskriterien 30
2.4 Studienablauf 31
2.5 Messinstrumente und gewählte Zielparameter 33
2.5.1 Erfassung von Depressivität: PHQ-9 33
2.5.2 Erfassung von generalisierter Angst: GAD-7 34
2.5.3 Erfassung der Kontrollüberzeugung: MHLC 34
2.5.2 Herzratenvariabilität und Blutdruck 35
2.6 Statistische Auswertungen 36

3 Ergebnisse 39
3.1 Patientenkollektiv 39
3.2 Ergebnisse der Fragestellungen 42
3.2.1 Verlauf depressiver Symptome 42
3.2.2 Verlauf ängstlicher Symptome 43
3.2.3 Verlauf der internalen Kontrollüberzeugung 44
3.2.4 Verlauf der Herzratenvariabilität 45
3.2.5 Explorative Prädiktorenanalyse 46
4 Diskussion 48
4.1 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse 48
4.2 Diskussion der Hypothesen 49
4.2.1 Hypothese 1: Depressivität 49
4.2.2 Hypothese 2: Angstsymptome 51
4.2.3 Hypothese 3: Internale Kontrollüberzeugung 53
4.2.4 Hypothese 4: Herzratenvariabilität 55
4.2.5 Hypothese 5: Explorative Prädiktorenanalyse 57
4.3 Stärken und Schwächen 58
4.4 Klinische Implikation und Ausblick 61
5 Zusammenfassung 64
6 Literaturverzeichnis 66
Danksagung 90
Lebenslauf 91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-2-Rezeptor	Angiotensin-konvertierendes Enzym-2-Rezeptor
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ANOVA	analysis of variance
ANS	Autonomes Nervensystem
APA	American Psychiatric Association
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	body mass index
$CD4^+$ / $CD8^+$	cluster of differentiation 4 / cluster of differentiation 8
COVID-19	coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimension 5 Level Version
EKG	Elektrokardiogramm
GAD-7	General Anxiety Disorder 7
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version
HF	high frequency
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
IL-1β	Interleukin-1beta
IL-6	Interleukin-6
LF	low frequency
log	Logarithmus (dekadisch)
M	Mittelwert
Mean RR	Mittlerer RR-Abstand
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom
MHLC	Multidimensional Health Locus of Control
min – max	Minimum bis Maximum (Wertebreich)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
N./Nn.	Nervus/Nervi
n	Anzahl der Probandinnen und Probanden (Stichprobengröße)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLP	Open-label Placebo
PB	paced breathing
PCR	polymerase chain reaction
PCS	Post-COVID-Syndrom
PEM	post-exertional malaise
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
PICS	Post-Intensive-Care-Syndrom
PoCo-OPA	Post-COVID-Syndrom Open-label Placebo und Atemübung
POTS	Posturales Tachykardiesyndrom
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
RMSSD	root mean square of successive RR interval differences
SARS-CoV 2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standardabweichung
SDNN	standard deviation of RR-interval segment
T	Messzeitpunkt
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TOTAL	total power
UKU	Universitätsklinikum Ulm
WHO	World Health Organisation
WL	Warteliste

Anmerkung zu geschlechtergerechter Sprache:

Aufgrund des einfacheren Leseflusses wird in dieser Dissertation an verschiedenen Stellen das generische Maskulinum verwendet, insofern gendersensible und -neutrale Bezeichnungen nach der Empfehlung zum *Geschlechtergerechten Sprachgebrauch an der Universität Ulm* vom 17.10.2022 an dieser Stelle nicht möglich sind oder den Lesefluss durch Umschreibungen stören. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die verwendeten Bezeichnungen keinerlei Diskriminierung gegenüber dem weiblichen oder diversen Geschlecht darstellen sollen. An den jeweiligen Textstellen sollen stets alle betroffenen Geschlechter inkludiert sein.

1 Einleitung

Das SARS-CoV 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) verursacht die COVID-19-Erkrankung (c*oronavirus disease 2019)*. Insgesamt erkrankten nach Daten der Johns Hopkins University von Januar 2020 bis Oktober 2023 mehr als 676 Millionen Menschen nachweisbar an COVID-19 [26]. Damit war das SARS-CoV 2 in diesem Zeitraum verantwortlich für die COVID-19-Pandemie, die weltweit mehr als 6,8 Millionen Menschen das Leben kostete [26]. Die durch das Virus hervorgerufene Krankheit ist eine Infektionserkrankung, die hauptsächlich den Respirationstrakt betrifft. Bei einem milden Krankheitsverlauf leiden die Betroffenen überwiegend unter Erkältungssymptomen wie Husten, Schnupfen, Halsschmerzen sowie Fieber. Ein schwerer Verlauf kann mit der Entwicklung einer Pneumonie bis zum potentiell tödlichen Lungenversagen einhergehen [125].

Analog zu vielen anderen infektiösen Erkrankungen persistieren bei einem Teil der Erkrankten auch nach durchgemachter akuter Infektion Symptome wie Erschöpfung, Belastungsintoleranz und Husten, die zeitlich weit über die normale Erkrankungsdauer hinausgehen. Auch nach einer Infektion mit dem SARS-CoV 2 kann die Erkrankung an einem postviralen Syndrom erfolgen. Dieses wird als Long- oder Post-COVID-Syndrom bezeichnet und äußert sich klinisch mit einer Vielfalt von multiorganischen Symptomen [72]. Stand jetzt existiert keine standardisierte Diagnostik, sodass Labor- und Bilduntersuchungen mehr der Differenzialdiagnostik zum Ausschluss anderer Erkrankungen dienen. Die Überweisung an eine spezialärztliche Ambulanz für die koordinierte, multidisziplinäre Rehabilitation der Betroffenen ist sinnvoll [72].
Im Rahmen der Einleitung dieser Dissertation sollen die theoretischen Hintergründe um Long-/Post-COVID (Definition, Symptome, Diagnostik, Ursache und Therapie) geschaffen werden. Insbesondere Depressionen und Angststörungen, die relevante Krankheitserscheinungen im Symptomkreis vieler Betroffener bilden, sollen beleuchtet werden. Es soll im Speziellen der Zusammenhang betrachtet werden, ob sich die Herzratenvariabilität (HRV) mit der Depressions- und Angstsymptomatik der betroffenen Patientinnen und Patienten verändert und durch langsames, rhythmisiertes Atmen als potenzielle Therapieintervention beeinflusst werden kann.

1.1 Post-COVID-Syndrom

1.1.1 Definition und Begrifflichkeiten

In der Alltagssprache existieren für die Langzeitbeschwerden nach akuter COVID-19 Erkrankung verschiedene Bezeichnungen. Verbreitet sind die Begriffe Long- und Post-COVID. Beide Bezeichnungen werden häufig vermischt, was zu terminologischer Unklarheit führt. Um Uneindeutigkeiten zu vermeiden, werden im Folgenden die Begrifflichkeiten dargelegt und abgegrenzt.

Die postinfektiösen Symptome nach SARS-CoV-2-Infektion sind in der deutschen AMWF S1-Leitlinie Long/Post-COVID (2024) beschrieben [72]. Diese definiert die entstehende Krankheitserscheinung nach aktuellem Stand der Wissenschaft und grenzt die unterschiedlichen Begrifflichkeiten vor allem nach ihrem zeitlichen Auftreten ab. Die deutsche Leitlinie orientiert sich dabei an der ab 2020 herausgegebenen Empfehlung des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [108]. Es gelten folgende Bezeichnungen:

- Symptome innerhalb der ersten vier Wochen nach Infektion werden als akute COVID-19 Erkrankung bezeichnet.
- Symptome ab vier bis zwölf Wochen nach Infektion werden als Long-COVID oder post-akute Folgen von COVID-19 bezeichnet.
- Symptome, die nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können und mehr als zwölf Wochen nach Infektion andauern, werden als Post-COVID-Syndrom bezeichnet [72].

Die unterschiedlichen Begrifflichkeiten im Zusammenhang können in *Abbildung 1* überblickt werden.

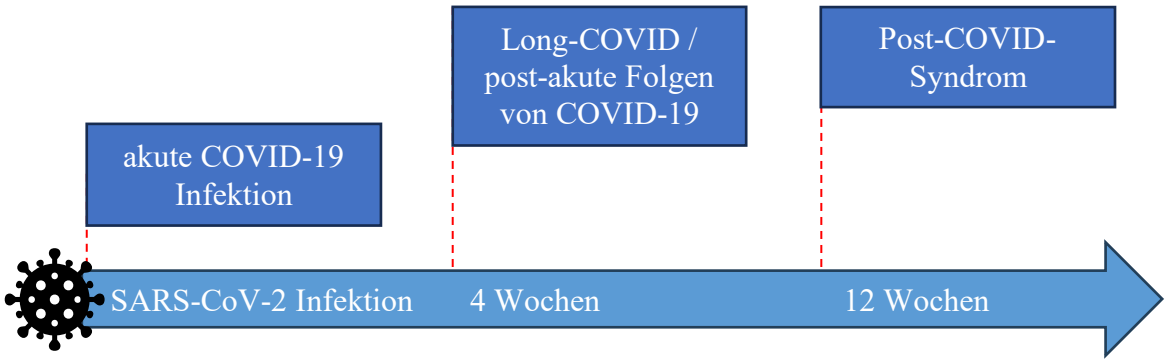


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf von akuten und postviralen COVID-19-Krankheitserscheinungen zur Begriffserklärung; Neuschöpfung inspiriert nach: S1 Leitlinie "Long/Post-Covid", Koczulla AR et al. (2024), Abbildung 2. [72]

In der internationalen Literatur werden häufig uneinheitliche Begriffe für das Post-COVID-Syndrom verwendet. Es existieren unter anderem Krankheitsbezeichnungen wie *long-haul COVID*, *post-COVID-19 condition*, *post-sequelae of COVID 19* oder *chronic COVID syndrome* [140]. Im ICD-10 der WHO wird die Erkrankung unter *U09.9 Post-COVID-19-Zustand, nicht näher bezeichnet* kodiert [15]. In zweiter Linie können nach dieser Formel zusätzliche, patientenspezifische Organdiagnosen wie *R06.0 Dyspnoe*, *F06.7 Kognitive Störung* oder *G93.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom* gewählt werden. Der ICD-11 als neustes, gültiges Klassifikationsinstrument verschlüsselt das Krankheitssyndrom unter *Post-COVID-19 Zustand (RA02)*. Es wird folgendermaßen zusammengefasst:

„Der Post-COVID-19-Zustand tritt bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese auf, üblicherweise drei Monate nach Beginn einer symptomatischen Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) mit Symptomen, und die mindestens zwei Monate anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Häufige Symptome sind Müdigkeit, Kurzatmigkeit, kognitive Störungen, aber auch andere Symptome, und allgemein haben sie Auswirkungen auf die Alltagsfunktionen. Die Symptome können nach der anfänglichen Genesung von einer akuten COVID-19-Episode neu auftreten oder nach der ersten Erkrankung fortbestehen. Die Symptome können auch schwanken oder im Laufe der Zeit wieder auftreten" [16].

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit Beschwerden, die über mindestens vier Monate nach einer COVID-19-Erkrankung anhalten, also einem Post-COVID-Syndrom zugeordnet werden. Zur besseren Lesbarkeit und um Begrifflichkeiten nicht zu vermischen, wird im Folgenden die Abkürzung PCS verwendet werden, wenn vom Post-Covid-19 Syndrom und darunter zusammengefassten Beschwerden gesprochen wird.

1.1.2 Symptomatik und Prävalenz

Unter dem PCS wird ein multiorganisches Krankheitsbild mit mehreren Dimensionen zusammengefasst, das sich mit einer möglichen Vielzahl von mehr als 50 verschiedenen physischen und psychologischen Symptomen äußert [88]. Neben den Hauptsymptomen Fatigue und Dyspnoe können Beschwerden wie Kopf-, Thorax- und Gelenkschmerzen, Depression und Angststörung, Gedächtnisverlust und Konzentrationsschwierigkeiten (inklusive sogenannter *brain fog*) und Schlaflosigkeit vorhanden sein [54]. Des Weiteren können auch Riechstörungen sowie ophthalmologische, gastrointestinale und dermatologische Symptome auftreten [18, 19, 33, 134]. In der Folge entsteht ein komplexes, individuell höchst unterschiedliches Krankheitsbild, welches mit verschiedenen Symptomkombinationen inhomogener Schwere einhergeht. Es lässt sich leicht der Rückschluss ziehen, dass diese Symptome in Abhängigkeit zum Schweregrad einen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben und die Teilhabe am sozialen Leben erschweren. Zweifellos schwankt zudem die Symptomstärke im Rahmen der Erkrankung bei vielen Patienten [176]. Die Dauer des PCS ist individuell variabel, die meisten Patienten erleben aber innerhalb eines Jahres eine Verbesserung ihrer Symptome [42, 56]. In einer Studie von Huang et al. (2021) bei COVID-19-Überlebenden reduzierte sich das Auftreten von mindestens einem Symptom von 68% nach sechs Monaten auf 49% nach zwölf Monaten [56].

Weil die Symptomatik und Schwere des PCS vielfältig sein kann, ist die epidemiologische Einteilung der Betroffenen anhand ihrer Symptome in Untergruppen sinnvoll. Nach Thaweethai et al. (2023) stehen bei Betroffenen unterschiedliche Symptomgruppen im Fokus, woraus sich vier Subcluster definieren lassen: Verlust des Geruchssinns (Cluster 1); Post-exertional Malaise (PEM) und Fatigue (Cluster 2); brain fog, PEM und Fatigue (Cluster 3) sowie Fatigue, PEM, Schwindel, brain fog, gastrointestinale Beschwerden und Palpitationen (Cluster 4) [149]. Diese Einteilung ist wichtig, weil sie die Unterscheidung verschiedener Phänotypen erlaubt, die in der differenzierten Diagnostik möglicherweise verschiedenen Biomarker unterliegen [149].

Da die Symptomatik der Betroffenen variiert, bietet es sich auch an zu beschreiben, welche Beschwerden generell am häufigsten auftreten. Ein Review von Lopez-Leon et al. (2021) wertete 82 Studien mit insgesamt 47.910 Patienten aus, die unter Langzeitbeschwerden nach COVID-19 litten. Die fünf häufigsten Symptome lauteten in dieser Kohorte: Fatigue (58%), Kopfschmerzen (44%), Aufmerksamkeitsstörungen (27%), Haarverlust (25%) sowie Dyspnoe (24%) [88].

Ein Großteil der weiteren Symptome konnten von Lopez-Leon et al. (2021) in diesem Zusammenhang zu Organkategorien zusammengefasst werden. Darunter fielen: Beschwerden pneumologischer (Husten, Brustschmerz, reduzierte Diffusionskapazität, Schlafapnoe und Lungenfibrose), kardiovaskulärer (Arrhythmien, erhöhter Ruhepuls und Myokarditis), neurologisch-psychiatrischer (Geschmacksverlust, Demenz, Depression, Angstzustände, Schlaf- und Zwangsstörungen) sowie unspezifischer Natur (Gelenksschmerzen, Schlafstörungen, Schmerzen, Übelkeit, Tinnitus und Nachtschweiß) [88].

In der Literatur werden noch einige weitere Symptome innerhalb des PCS berichtet. Die Wichtigsten sind hier geschildert, prinzipiell kann aber jedes Organsystem des Körpers betroffen sein [104].

Die Gesamtprävalenz, also wie häufig Langzeitbeschwerden im Allgemeinen nach COVID-19 auftreten, ist nach momentanem Wissensstand nur unsicher anzugeben [72]. Auch vermischt die unklare Definition des PCS die angegebenen Häufigkeiten. Untersuchungsbedingt bestehen im Moment bei vielen Studien noch zu viele Parameter, die einen Vergleich erschweren: Je nach untersuchter Population der Patienten (Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht), Stichprobengröße und deren Selektion (Symptomorientierung oder Populationsquerschnitt), Art des Nachweises der akuten Infektion (PCR, serologisch, anamnestisch), sowie Art der Symptomerfassung (Erhebung durch ärztliches Fachpersonal oder im Selbstbericht) gehen die Angaben der Gesamtprävalenz weit auseinander [72]. Die WHO schätzte 2021 noch, dass circa 25% der Infizierten länger anhaltende Symptome für bis zu vier Wochen lang hätten, wohingegen ungefähr 10% unter Langzeitbeschwerden länger als 12 Wochen zu leiden hätten [121]. Häufig fehlende Kontrollgruppen in Studien bedingen jedoch das Risiko, dass die Prävalenz überschätzt wird [71].

Naheliegender ist also zu untersuchen, wie häufig das Auftreten von mindestens einem der berichteten PCS-Langzeitsymptome ist. Dieser Thematik widmeten sich große Metaanalysen, die damit die Breite möglicher Symptome in der Gesamthäufigkeit erfassten. Lopez-Leon et al. (2021) beobachteten, dass 80% der Infizierten wenigstens ein Langzeitsymptom 15-110 Tage postviral entwickelten [88]. O´Mahoney et al. (2023) analysierten Daten über insgesamt 735.006 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass bei einem *follow-up-Termin* (nach durchschnittlich 126 Tagen) 45% der Betroffenen unter wenigstens einem fortbestehenden Symptom litten [115]. Auch Chen et al. (2022) schätzten die globale Prävalenz wenigstens eines Symptoms auf circa 43%, kamen aber zu

interkontinentalen Unterschieden zwischen Asien (51%), Europa (44%) und den USA (31%) [28]. Wichtig ist aber hinzuzufügen, dass es bei der Großzahl der Patienten über die Zeit zur Spontangenesung oder deutlichen Milderung der Symptomatik kommt [72].
Ebenso unklar ist die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen. Möglicherweise sind 8-10% der Kinder nach COVID-19 unter Langzeitbeschwerden betroffen [47]. Symptome wie Kopfschmerzen, Fatigue, Schlaf- und Konzentrationsstörungen werden auch bei dieser Gruppe berichtet [104].
Fest steht also, dass ein hoher Prozentteil der mit SARS-CoV 2 Infizierten unabhängig von Alter, Geschlecht und Ethnizität unterschiedliche Beschwerden über einen längeren Zeitraum entwickelt. Um den Betroffenen in ihrem Leidensdruck zu helfen, müssen die entstandenen somatischen und psychischen Symptome sowie deren individueller Konsequenz abgeklärt werden. Da ebenjene Symptome zusätzlich häufig unspezifischer Natur sind, muss insbesondere differentialdiagnostisch vorgegangen werden. Andere Krankheitssyndrome, die potenziell ähnliche Beschwerden verursachen können, müssen ausgeschlossen werden.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose des PCS wird in der Regel durch eine Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung und verschiedenen diagnostischen Tests gestellt. Die deutsche S1-Leitlinie zu Long-/Post-COVID (2024) bezieht sich in ihrer diagnostischen Empfehlung auf ein Cochrane Review (2020) in Kombination mit einem Delphi Consensus der WHO (2022) [27, 72, 140]. Folgend kann eine von drei Kategorien verwendet werden, um die klinische Diagnose des PCS zu stellen:

„1) Symptome, die nach der akuten COVID-19 oder deren Behandlung fortbestehen,
2) neue Symptome, die nach dem Ende der akuten Phase auftreten, aber als Folge der SARS-CoV-2-Infektion verstanden werden können,
3) Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung in Folge einer SARS-CoV-2-Infektion.“ [72, S.11]

Entscheidend sei, dass bei den Betroffenen „*Symptome oder Beschwerden* [bestehen]*, die eine behandlungswürdige Einschränkung der Alltagsfunktion und Lebensqualität bewirken und einen negativen Einfluss auf Schule, Ausbildung, Familie, sonstiges Sozial- und/oder*

Arbeitsleben haben" [72, S.11]. Diese Definition ist an dieser Stelle wichtig, um betroffene Patienten von denjenigen abzugrenzen, die zwar mögliche postinfektiöse Beschwerden haben, aber von diesen primär nicht sozialgesundheitlich eingeschränkt werden [72].

Wahrscheinlich ist innerhalb der Gesamtgruppe der Betroffenen auch die diagnostische Einteilung zu bestimmten Krankheitsentitäten sinnvoll. Nach Yong und Liu (2022) lassen sich so sechs Subtypen des PCS vorschlagen, die sich wie folgt auflisten: Durch COVID-19 ausgelöste manifeste Multiorganschäden, lungenfibrotische Folgen, Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS), Post-Intensive-Care-Syndrome (PICS), Kreislaufregulationsstörungen wie das Posturale Tachykardiesyndrom (POTS) sowie die Demaskierung oder Verschlechterung bereits bestehender Krankheitszustände [172].

Nach aktuellem Stand gibt es darüber hinaus keine zuverlässige Labordiagnostik oder Bildgebung, die das PCS zuverlässig nachweisen kann. Auch die in der Akutdiagnostik relevante PCR-Testung verliert ihre Bedeutung. Zwar gibt es Patienten mit Langzeitbeschwerden, bei denen sich noch nach ausgeheilter Akutinfektion eine Viruslast nachweisen lässt, und ebenso existieren Hinweise, dass sich eine Parallele zwischen Langzeitsymptomen und verlängerter nachweisbarer Viruslast herstellen lässt. Dennoch sei bemerkt, dass die meisten immunkompetenten COVID-19-Patienten das Virus innerhalb von zwei Wochen eliminieren und langfristig PCR-negativ bleiben [6, 129, 165].

Einen PCS-spezifischen Laborparameter oder ein Laborpanel gibt es dementsprechend bislang nicht. Trotzdem können vor diesem Hintergrund bestimmte Werte eine diagnostische Orientierung bieten. Insbesondere kann bei einem erhöhten Entzündungsparameterprofil (IL-6, IL-1β, TNF-α, CRP) eine Korrelation zu klinischen Symptomen hergestellt werden [81, 133]. Eine Untersuchung von Klein et al. (2023) konnte dahingehend auch zeigen, dass bei Probanden mit PCS-Langzeitbeschwerden ein verändertes Immunprofil (veränderte Zusammensetzung der Leukozyten sowie erniedrigte Cortisolspiegel) möglich ist [71]. Gleichermaßen schließen unauffällige Laborwerte ein PCS generell nicht aus [72, 155]. Die Diagnose durch ein eindeutiges Resultat ist dementsprechend nicht möglich, sodass Labortests eher der Differentialdiagnostik dienen.

Weiterhin kann die Abklärung kardiopulmonaler Symptome mittels Bildgebung (CT, MRT) und Funktionstestung in Ruhe und Belastung (EKG, Spirometrie, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Bodyplethysmographie, Kohlenstoffmonoxid-Diffusionstest) sinnvoll sein. Symptome können damit gesichert, spezifiziert und organische Veränderungen differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Auf der Suche nach einem organischen Korrelat

untersuchten Kersten et al. (2021) in einer prospektiven Studie eine Kohorte von 231 Betroffenen mit persistierenden Beschwerden. In einem mehrschrittigen Verfahren wurden die Patienten mittels Funktionstestung (Ruhe-EKG, Blutuntersuchung, Transthorakales Echokardiogramm, Bodyplethysmographie, kapillarer Blutgasanalyse und 6-Minuten-Gehtest, später Kardio-MRT, Spiroergometrie und spezifische pulmologische bzw. neuropsychiatrische Abklärung) getestet und selektiert. Im Ergebnis konnten nur bei 15,4% der Patienten relevante kardiopulmonale Organschäden wie eine Myokarditis festgestellt werden. Beim Rest lag ein funktionelles Long-COVID ohne Organkorrelat vor [69].

Aufgeführt sei an dieser Stelle ebenso das diagnostische Äquivalent zur ME/CFS. Diese multidimensionale Erkrankung wird ebenfalls postinfektiös beobachtet, beispielsweise nach Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Masern- oder Cytomegalovirus [157]. Der Krankheitsmechanismus der ME/CFS ist weitestgehend ungeklärt [124]. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Fatigue, Kraftlosigkeit und Belastungsintoleranz nach geringen Aktivitäten (auch Post-exertional Malaise, PEM) [124]. Weiterhin haben Betroffene häufig muskuloskelettale Schmerzen, beeinträchtigter Schlaf, autonome Dysfunktion und neurokognitive Defizite [4]. Es erscheint möglich, dass die Beschwerden mancher PCS-Fälle Parallelen zur ME/CFS aufweisen und möglicherweise den Charakter dieser einnehmen. In einer Studie von Tokumasu et al. (2022) erfüllten 16,8% der untersuchten PCS-Fälle die Kriterien einer ME/CFS und könnten damit dieser zugeordnet werden [154].

Zusammenfassend erfordert die klinische Praxis also die Vorstellung eines Großteils der Patienten in einer spezialisierten Ambulanz, um die organunspezifischen und funktionellen Symptome abzuklären. Hier sind die gezielte Anamnese und differenzierte Diagnostik zur genauen Erfassung essenziell. Nach Empfehlung der Bundesärztekammer (BÄK) (2022) dürfen die bestehenden Beschwerden für die korrekte Diagnose nicht schon vor der Virusinfektion bestehen und nicht anderweitig erklärbar sein [36]. Das PCS nimmt daher den Charakter einer Ausschlussdiagnose ein [36].

1.1.4 Ursache, Pathogenese und Risikofaktoren

Die genaue Ursache des PCS als neuartige Erkrankung ist bisher nicht vollständig geklärt. Dennoch existieren unterschiedliche Belege, die Hinweise auf den Pathomechanismus des PCS geben könnten. Es ist ein aktueller Gegenstand der Forschung, wieso sich die meisten Patienten innerhalb weniger Wochen erfolgreich und ohne Folgeschäden erholen, während andere Betroffene Langzeitsymptome über Monate und Jahre entwickeln. Eine multifaktorielle Krankheitsgenese ist vor diesem Hintergrund wahrscheinlich.

Postinfektiöse Syndrome sind aus der Vergangenheit bereits bekannte Phänomene. So ist eine Bandbreite an bakteriellen und viralen Erregern mit postinfektiösen Krankheitserscheinungen assoziiert, die sich in einem Chronischen Fatigue Syndrom niederschlagen können, das mit überdauernder Müdigkeit, muskuloskelettalen Schmerzen und neurokognitiven Defiziten einhergehen kann [4]. Verantwortlich dafür werden unter anderen Faktoren verschiedene Viren wie das Epstein-Barr-Virus (infektiöse Mononukleose) oder wie das Humanes Herpesvirus 6 (Dreitage-Fieber) gemacht [1]. Auch bakterielle Erreger wie das gramnegative, kokkoide Stäbchen Coxiella burnetti (Q-Fieber) können post-infektiöse Langzeitbeschwerden mit Fatigue und Arthralgien auslösen [126]. Es ist an dieser Stelle außerdem anzumerken, dass dem PCS ähnliche Krankheitserscheinungen auch schon während eines SARS-CoV Ausbruchs im Jahre 2002 beobachtet wurden [101].

Während also Parallelen zu anderen postinfektiösen Krankheitsentitäten bestehen, bleibt die genaue pathophysiologische Ursache Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Debatte. Die folgende Theorie bietet einen Ansatz, um die multiorganische Betroffenheit des PCS zu erklären: Verantwortlich für die Ausbreitung in nahezu alle Organsysteme des Körpers wird der Tropismus des Virus gemacht. SARS-CoV 2 infiziert den menschlichen Körper multisystemisch über den ACE2-Rezeptor (Angiotensin-konvertierendes Enzym-2-Rezeptor). Dieser dient als zelluläre Eintrittspforte, an den das Virus binden und in die Zellen eindringen kann [92]. Die auf die Infektion folgende Entzündungsreaktion mittels Monozyten-Makrophagen, $CD4^+$- und $CD8^+$-T-Lymphozyten führt normalerweise zur unkomplizierten und vollständigen Ausheilung des Gewebes. Dennoch ist der ACE2-Rezeptor multiorganisch enthalten und bietet dem Virus viele mögliche Manifestationsorte. Insbesondere die Schleimhäute der respiratorischen Organe (Mund, Rachen, Nase, Lunge) sind prädestiniert, aber auch Niere, Dünndarm, Gehirn und Riechepithel können vom Virus betroffen sein [29, 53]. Die potenzielle Folge der multisystemischen Infektion sind Gewebeschäden und entzündliche Prozesse, die ebenso eine Triebfeder für langfristige

Schäden bilden können. Bewiesen ist, dass insbesondere Dick- und Dünndarm Virusantigenen ein Reservoir bilden und in Korrelation mit der Pathogenese stehen. Unklar ist dennoch, inwiefern solch mögliche Reservoirs eine immunologische Rolle spielen [84, 128].

Ein Review von Nalbandian et al. (2021) fasst weitere mögliche Pathomechanismen des PCS zusammen, die das Bild ergänzen: Im viral betroffenen Gewebe entstehen überwiegend endotheliale und mikrovaskuläre Schäden. Hinzu kommt eine Dysregulation des Immunsystems mit hyperinflammatorischem Zustand, welche die physiologische Zellhomöostase verhindert. Auch eine Fehlsteuerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird beobachtet und möglicherweise auf die Betroffenheit des ACE-2 Rezeptors zurückgeführt. Eine weitere Rolle spielen möglicherweise autoimmune Phänomene sowie postvirale Koagulopathien, die eine erhöhte Gerinnbarkeit bedingen und mit Störungen der Mikrozirkulation einhergehen [105]. Auch beim tieferen Blick auf Stoffwechselebene bestehen Hinweise, dass eine Dysfunktion oxidativer Mechanismen in Mitochondrien und ebenso Störungen im Laktat- und Fettstoffwechsel bestehen [17, 50].

Darüber hinaus gibt es epidemiologische Hinweise, dass einige Risikofaktoren die Entwicklung eines PCS prädestinieren. Insbesondere weibliches Geschlecht und höheres Alter konnten in Zusammenhang mit Langzeitbeschwerden gebracht werden [54, 110]. Auch weiße Ethnizität, ein schlechter allgemeiner und mentaler Gesundheitszustand vor der COVID-19-Pandemie sowie Übergewicht und Asthma stehen nach der Analyse mehrerer longitudinaler, britischer Studien von Thompson et al. (2022) als Risikofaktoren in Beziehung mit der Entwicklung von Langzeitsymptomen [151].

Naheliegend ist auch der Zusammenhang des PCS mit Hospitalisierung und der durchgemachten akuten COVID-19-Erkrankung. Insbesondere Intensivbehandlung, Immobilisierung und Beatmung können möglicherweise längerfristige Symptome erklären, die nicht zwangsweise viral verursacht sein müssen, sondern durch die Schwere der erlebten Krankheit und der intensiven, invasiven Therapie entstanden sind. Derartiges ist bereits im Rahmen eines PICS ein bekannter Begriff. So zeigen Daten von Marra et al. (2018) dass 56% der intensivmedizinisch behandelten Patienten ein Jahr nach Krankenhausentlassung unabhängig von ursprünglicher Erkrankung noch über schwere Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität klagen [94]. Betroffene Patienten berichten häufig über langfristige kognitive und psychische Einschränkungen wie Konzentrationsstörungen und Depression, aber auch über Schluck-, Atem- und Mobilitätsbeschwerden.

Vor diesem Hintergrund lässt sich der Zusammenhang zu PCS-Symptomen herstellen. Bei COVID-19 ist der wichtigster Aufnahmegrund auf Intensivstation die respiratorische Insuffizienz. Die Mehrheit der Patienten entwickelt auf dieser Grundlage ein *acute respiratory distress syndrome* und wird beatmungspflichtig sowie möglicherweise intubiert. Irreversible, lungenfibrotische Lungenschäden und darauffolgende respiratorische Symptome wie Dyspnoe und Husten sind die Folge und bilden bei dieser Subgruppe relevante PCS-Symptome [52, 123]. Tsampasian et al (2023) zeigten, dass das Risiko für ein PCS bei hospitalisierten (odds ratio = 2,48) und intensivmedizinisch-behandelten COVID-19 Patienten (odds ratio = 2,37) mehr als doppelt so hoch ist wie bei ambulant Behandelten [156].

Zweifelslos treten Langzeitbeschwerden auch unabhängig von der Schwere der ursprünglichen COVID-19 Erkrankung auf [143]. Selbst bei primär asymptomatischen oder milden Infektionen besteht die Möglichkeit, dass ein PCS entsteht [143]. Dahingegen scheint es Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit für das Krankheitsauftreten eines PCS zu geben, je nachdem welche Virusvariante für die Infektion ursächlich ist. Die mit der 2021 vorherrschenden Delta-Variante Infizierten scheinen ein doppelt so hohes Risiko für ein PCS zu haben wie die mit der ab 2022 dominierenden Omikron-Variante Infizierten [7, 113].

Die Impfung gegen SARS-CoV 2 hingegen wirkt protektiv gegen die Entwicklung eines PCS [12]. So senkt die Verabreichung von zwei Dosen Impfstoff das individuelle PCS-Risiko um 40% [156]. Bedeutend ist in dieser Sache, dass es ebenso mögliche Indizien auf ein Post-Vac-Syndrom gibt. Das bedeutet, dass Betroffene nach einer COVID-19-Impfung PCS-artige Symptome entwickeln, ohne jemals mit dem natürlichen Virus infiziert worden zu sein [32]. Nichtsdestotrotz, dahingehende Berichte beschränken sich auf Verdachtsfälle und erfordern weitere Investigation.

Erwähnt sei ebenso, dass psychosoziale Faktoren im multifaktoriellen Wirkgefüge eine bedeutende Rolle spielen (siehe Kapitel *1.2 Depression und Angststörung innerhalb des Post-COVID-Syndroms*). Das bedeutet, dass Langzeitbeschwerden nicht zwangsweise nur durch das Virus, sondern durch die Umstände der Pandemie (Isolation, Quarantäne, Homeoffice, veränderte Lebensbedingungen) und den resultierenden psychosozialen Stress erklärbar sind [83, 166].

Zusammenfassend lässt sich also der Schluss ziehen, dass zwar verschiedene Erklärungsmodelle für mögliche pathophysiologische Ursachen des PCS existieren, diese jedoch weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion sind. Weiterführende

Forschung wird benötigt, um ein vollständiges Bild zu liefern, das die Grundlage für eine kausale und vollumfassende Therapie liefert.

1.1.5 Behandlungsmöglichkeiten

Da die pathophysiologischen Mechanismen des PCS noch nicht vollständig geklärt sind, existieren laut deutscher S1-Leitlinie (2024) und BÄK-Stellungnahme (2022) keine evidenzbasierten Therapiemöglichkeiten, welche die Krankheit verlässlich kausal behandeln [36, 72]. In der Folge ist die Therapie des PCS komplex, aufwendig und wissenschaftlicher Untersuchungsgegenstand. Im Folgenden soll auf die allgemeine Gesundheitsversorgung von PCS-Patienten, mögliche Therapieansätze und therapeutische Forschungsinhalte nach aktuellem Stand eingegangen werden. Es ist an dieser Stelle der Hinweis gegeben, dass sich viele der Behandlungsmöglichkeiten in einem unausgereiften Prozess befinden und in größeren Untersuchungen beweisen müssen.

Aktuelle Ansätze stützen sich primär auf die praktische Behandlung von Symptomen. Da dennoch die Bedürfnisse und die Schwere der Erkrankung variieren, ist stets ein individueller Ausgangspunkt gefordert. Ein multidisziplinärer Betreuungsansatz erweist sich als sinnvoll. Dieser kann je nach Situation die koordinierte Absprache von Hausärzten, Infektiologen, Lungenärzten, Kardiologen, Neurologen, Psychiatern, Psychosomatikern, Psychotherapeuten und weitere Spezialisten benötigen.

Zusätzlich unterstützen Rehabilitationsmaßen und Konzepte der Physikalischen Medizin (Atemtherapie, Krankengymnastik, Manuelle Therapie, Massage) bei der Wiederherstellung von Körperfunktionen wie Muskelkraft, Ausdauer, Beweglichkeit und kognitiven Funktionen. Weiterhin profitieren viele PCS-Patienten von einem multimodalen Angebot aus Logo- und Ergotherapie, Sport, Bewegungstraining und Entspannungstechniken. Auch Gewichtsabnahme, Riechtraining, Ernährungsmedizin, sachliche Hilfsmittel, kognitives Training, Yoga, Psychotherapie zum Erlernen von Bewältigungsmechanismen und Psychoedukation werden als weitere sinnvolle Bausteine betrachtet. Besonders beachtenswert für den Therapieerfolg ist in diesem Kontext die Anpassung der Therapieelemente: Intensität, Frequenz und Anwendungsart müssen ausdrücklich an die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten werden, um Übertherapie und Überforderung zu vermeiden [27, 36, 49, 51, 72, 109].

Ungeachtet dessen gibt es experimentelle Ansätze, die erprobt werden. Maßnahmen wie die Hyperbare Sauerstofftherapie oder Methoden der Apherese zeigten in ersten

Untersuchungen bereits positive Ergebnisse [3, 177]. Dennoch sind derartige Therapien im Moment auf wenige Studien beschränkt und finanziell aufwendig. Den Empfehlungen der S1-Leitlinie und des Medizinischen Dienst Bund für Individuelle Gesundheitsleistungen entsprechend bleiben sie kritisch zu bewerten und werden im Moment außerhalb von Studien nicht empfohlen, könnten sich aber in Zukunft bewähren [58, 59, 72].

Aktuell wird ebenfalls die Möglichkeit einer therapeutischen Vakzinierung diskutiert, die sich der Symptomatik auf eine ursächlichere Weise stellen könnte [12]. Bauernfeind und Schmidt (2022) werteten 12 Studien aus, die sich mit der Impfung verschiedener COVID-19-Impfstoffe als Therapiemöglichkeit für anhaltende PCS-Beschwerden beschäftigten. Die Grundlage hierfür ist die Hypothese, dass durch den erneuten, aber kontrollierten Kontakt mit dem Virus das fehlregulierte Immunsystem zurückgesetzt und virale Reservoirs ausgelöscht werden könnten [12, 66]. Auch eine Impfung kurze Zeit nach SARS-CoV 2 Infektion könnte sich als PCS-Prävention erweisen, wenngleich die Datenlage dies betreffend noch unklar ist und weitere Investigation benötigt [24]. Bauernfeind und Schmidt (2022) schlussfolgerten zur therapeutischen Vakzinierung:

„Die Impfung scheint bei bestehender Long-COVID die Symptomatik bisweilen zu modifizieren, es ist jedoch bisher unklar, ob es sich um einen, zum Teil nur passageren, Reaktogenitätseffekt oder um eine andauernde Wirkung handelt.“ [12, S.847]

Obwohl keine allgemein wirksame Therapie vorhanden ist, können doch bestimmte Untergruppen der PCS-Patienten (z.B. Betroffene mit ME/CFS- oder PICS-Symptomatik) von bereits bekannten Therapiekonzepten profitieren. Ein Beispiel für einen sinnvollen Ansatz liefert das sogenannte *pacing* aus der ME/CFS-Therapie. Die Betroffenen lernen dabei, ihre Energieressourcen im Alltag zu einzuteilen und Überanstrengungen zu vermeiden. So können sie Symptomverschlechterungen innerhalb eines sogenannten *crash* vermeiden und starken Erschöpfungsphasen vorbeugen [107]. In einer Studie von Parker et al. (2023) erlernten PCS-Patienten die Einteilung ihrer Kräfte mittels eines festgelegten Protokolls und profitierten anschließend von einer wöchentlichen Reduzierung ihrer PEM-Episoden um durchschnittlich 16% innerhalb von sechs Wochen [116]. Zusätzlich gaben in einer Umfrage von Davis et al. (2021) mehr als 23% der PCS-Patienten an, dass sie Pacing als sinnvolle Methode für ihren Alltag sehen [34].

Ebenfalls finden Medikamente aus der ME/CFS-Forschung experimentellen Einsatz bei der Symptombehandlung des PCS. Niedrige Dosen des Opioid-Antagonisten Naltrexon könnten sich hilfreich zeigen, um die Neuroinflammation zu reduzieren, die auch bei PCS-Patienten auftritt [114]. Auch die Gabe von Immunglobulinen bei vorhandener Immunschwäche wird

erprobt, ebenso wie die Supplementation von Coenzym-Q10 und D-Ribose bei Fatigue [152, 169].

Da aber bei weitem nicht bei allen Patienten ME/CFS-ähnlichen Beschwerden im Vordergrund stehen, sollen nachfolgend weitere Beispiele zur medikamentösen Behandlung genannt werden, mit denen spezifische Symptome gelindert werden können. Ergänzend wird an dieser Stelle auf die aktuelle S1-Leitlinie (2024) und die Stellungnahme der BÄK (2022) hingewiesen, die weitere grundlegende und fachbezogene Behandlungsempfehlungen liefern [36, 72].

Um bronchiale Hyperreagibilität und postinfektiösen Husten zu behandeln, bieten sich Beta-2-Sympathomimetika und inhalative Kortikosteroide an [72]. Bei autonomen und orthostatischen Dysregulationen innerhalb eines POTS können Beta-Blocker erwogen werden [72]. Betroffene mit einer trockenen Benetzungsstörung der Augen (Keratoconjunctivitis sicca) können mit Tränenersatzmittel versorgt werden, die konservative Abhilfe schaffen [72]. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass diagnostizierte Mikrogerinnsel (sogenannte *micro clots*) mit Antikoagulanzien aufgelöst werden. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass es keine generelle Empfehlung zur Antigerinnung im Moment gibt. Nur Patienten mit eindeutig vorliegenden venösen oder arteriellen Thromboembolien sollen eine derartige Therapie erfahren [36].

Im Generellen wird schließlich empfohlen, dass die Therapie in spezialisierten Zentren (sogenannte Post-COVID-Ambulanzen) koordiniert wird. Diese befinden sich meist in Universitätskliniken oder Kliniken der Maximalversorgung und ermöglichen die interdisziplinären Netzwerke, welche die Patienten benötigen. Mittels gezielter Kooperation kann der Kontakt zu niedergelassenen Spezialisten und Rehabilitationseinrichtungen hergestellt, ebenso eine intensivierte (teil-)stationäre Therapie ermöglicht und eine regelrechte Nachsorge eingerichtet werden [36].

1.2 Depression und Angststörung innerhalb des Post-COVID-Syndroms

Im Zentrum dieser Arbeit stehen psychiatrische Aspekte des PCS. Das Verständnis dieser, insbesondere im Zusammenhang mit den Kernsymptomen von Depressionen und Angststörungen, ist unentbehrlich im Symptomkreis vieler PCS-Patienten. Im Folgenden sollen Prävalenz, Ausprägung, spezifische Ursache und Therapie dieser fokussiert beleuchtet werden.

An dieser Stelle sei kurz definiert: Bei einer depressiven Störung leiden Erkrankte unter Symptomen wie gedrückter Stimmung, Interessen- und Freudverlust bis hin zur Suizidalität [22]. Angststörungen hingegen gehen in erster Linie mit übersteigerter Furcht vor bestimmten Auslösern, Panikstörung oder als generalisierte Angststörung einher [11].

Depressive und ängstliche Störungen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Komplikationen bei PCS-Patienten. Sie bilden neben Fatigue, neurokognitiven Einschränkungen, Posttraumatischer Belastungsstörung und Schlafstörungen wesentliche Aspekte innerhalb der Gesamtsymptomatik [76]. Eine Analyse von Renaud-Charest et al. (2021) ergab, dass die Prävalenz depressiver Symptome in dieser Patientengruppe zwischen 11% und 28% liegt [122]. Bezieht man sich dabei nur auf klinisch relevante oder schwere depressive Symptome (z.B. mit einem Patient Health Questionnaire 9-Summenwert (PHQ-9) > 14) ist die Prävalenz geringer, nämlich 3-12% [122]. Die Prävalenz für ängstliche Symptome befindet sich zwischen 13% und 33% [119]. Nach Taquet et al. (2021) liegt die Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome höher als bei anderen respiratorischen Infektionserkrankungen wie beispielsweise Influenza [148]. Ferner zeigten Premraj et al. (2022), dass diese Prävalenz längerfristig (3-6 Monate vs. > 6 Monate) einen signifikanten Anstieg verzeichnet [119].

Betrachtet man zudem Faktoren für die Entwicklung depressiver und ängstlicher Symptome innerhalb des PCS, scheint das Risiko einer Erkrankung für Frauen höher zu sein als für Männer [38]. Ebenso Menschen mit Komorbiditäten, psychischen Belastungen in ihrer Vergangenheit und einem generell niedrigen Bildungs- und Einkommensniveau sind in diesem Zusammenhang anfälliger für psychische Beschwerden nach COVID-19 [38].

Im Gegensatz dazu ist zu beachten, dass die Ein-Jahres-Prävalenz sowohl für die unipolare Depression (7,7%) als auch für Angststörungen (15,3%) in der breiten Bevölkerung (18-79-Jährige) vergleichsweise hoch ist [60]. Gleichermaßen stehen die oben genannten Risikofaktoren auch unabhängig von COVID-19 im Zusammenhang mit der Entstehung psychischer Krankheiten [11, 22, 60]. Nichtsdestotrotz zeigten mehrere Studien eine besondere Häufung neuropsychiatrischer Erkrankungen nach COVID-19: Überlebende sind prädestinierter für psychische Symptome, sowohl im Vergleich mit Gesunden als auch mit Überlebenden anderer Infektionskrankheiten [143, 148].

Es liegt auf der Hand, dass der mit Depressivität und Angstsymptomen verbundene Leidensdruck für Betroffene groß ist und deren Lebensqualität schmälert [5]. Interaktionen mit dem Gesundheitssystem, Familie und Freunden werden für Erkrankte zur Herausforderung. Gleicherweise tragen Faktoren wie begrenzte Fürsorge und mangelndes

Verständnis seitens anderer, fehlende Behandlungsmöglichkeiten, Störungen des täglichen Lebens durch Symptome sowie die Ungewissheit des Krankheitsverlaufs und Veränderungen der Identität in diesem Zusammenhang zur Verschlechterung psychischer Gesundheit bei [23].

In einer qualitativen Studie von Samper-Pardo et al. (2023) berichteten zudem viele Patienten, dass sie unter plötzlichen Episoden von Traurigkeit leiden würden, manche dabei mit suizidalen Gedanken [130]. Die Rückkehr in das vorherige Leben sei äußerst schwierig; der kognitive Zustand und die Depressivität der Betroffenen würden die Teilnahme am sozialen Leben sowie die Durchführung von Rehabilitationsübungen erschweren [130]. Passend äußerte sich in einem Interview ein 56-Jähriger zu diesem Punkt (seit 16 Monaten am PCS erkrankt):

„Ich bin eher deprimiert und versuche, fröhlich zu sein, aber ich wache um vier Uhr morgens auf und kann nur schwer einschlafen. Ich mache mir Sorgen, denke darüber nach, wie das alles enden wird... Außerdem habe ich das Problem der Arbeit, ich bin selbständig und muss arbeiten...“ [130, S.6]

Gleichermaßen steht zur Debatte, inwiefern eine Depression oder Angststörung einen zusätzlich negativen Einfluss auf die Wahrnehmung anderer Krankheitssymptome haben. Die psychische Teilsymptomatik könnte Symptome wie Fatigue und Kurzatmigkeit verstärken [23]. Möglich ist dieser Bezug aus dem Verständnis anderer chronischer Krankheiten, denn Betroffene erleben die Kombination aus körperlichen und psychischen Krankheitsfaktoren individuell verschieden: Dabei kann die psychische Belastung entweder als eigenständige Komorbidität oder als integraler Bestandteil der Grunderkrankung interpretiert werden, je nach Perspektive mit unterschiedlichen Konsequenzen für das Krankheitsverständnis und die therapeutische Herangehensweise [35]. Diskutabel bleibt so auch vor diesem Hintergrund, wie derartige Kognitionen auch beim PCS eine relevante Rolle spielen [72].

Ungewiss ist ebenso die genaue Ursache psychiatrischer Symptome als postinfektiöse Beschwerden. Sicherlich spielen dabei psychosoziale Faktoren der Pandemie (Isolation; langer, ungewisser Krankheitsverlauf, möglicherweise auf Intensivstation; Stigma) eine große Rolle. In einer finnischen Studie von Lehtisalo et al. (2021) während der COVID-19-Pandemie berichteten die Teilnehmenden, dass sie durchschnittlich weniger Kontakt zu Freunden hatten, mehr Einsamkeit verspürten, ihre physische Aktivität reduzierten und das Gefühl hatten, unter zunehmenden Gedächtnisschwund zu leiden [82]. Es ist offensichtlich,

dass psychosoziale Umstände wie diese mutmaßlich ergänzend oder sogar kausal zur Krankheitsentwicklung beitragen [62, 127].

Trotzdem dürfen bei der Ursachensuche keinesfalls neurobiologische Faktoren der viralen Erkrankung außer Acht gelassen werden. Das neuroinflammatorische und -invasive Potenzial des Virus ist möglicherweise ein wichtiger Faktor für neuropsychiatrische Manifestationen, denn SARS-CoV 2 kann direkte, hypoxische und immunologische Mikroschäden im Gehirn- und Nervengewebe verursachen [106, 170]. Diese Schäden lassen sich in der MRT-Bildgebung nachweisen [13]. Weiterhin sei hinzugefügt, dass in Studien die Höhe einiger serologischer Entzündungsmarker (z.B. CRP, neutrophile Granulozyten, IL-6) mit der Stärke der depressiven Symptomatik korrelierte [96].

Epidemiologisch umso relevanter ist also in diesem Wirkgefüge aus viral bedingten und psychosozialen Folgen die genaue Differentialdiagnose psychischer Symptome. Insbesondere unabhängige psychische Störungen sowie Folgen der Pandemiemaßnahmen und der intensivmedizinischen Behandlung sollten ausgeschlossen werden [36].

In der Konsequenz ist diese diagnostische Differenzierung allerdings schwierig. Offen steht, ob in der Folge neuropsychiatrische Komplikationen im Komplex des PCS (auch in Kombination mit PICS oder ME/CFS) möglicherweise anders behandelt werden sollten als eigenständige psychiatrische Erkrankungen (siehe dafür die S3-Leitlinien für Unipolare Depression und für Angststörungen [11, 22]).

Fest steht dennoch in jedem Fall, dass wenn Angst und Depression als starke, vordergründige Beschwerden bei PCS-Betroffenen auftreten, die frühe, rechtzeitige Konsultation eines Spezialisten ratsam ist. Psychiater, Psychosomatiker und Psychotherapeuten können Hilfe schaffen und gezielte Behandlungsmöglichkeiten anbieten [36].

Ein positives Beispiel liefert eine Studie von Kupferschmitt et al. (2022) der Universitätsklinik Regensburg. Dort wurde ein multimodales, internistisch-psychosomatisches Konzept erprobt, das speziell auf das PCS zugeschnitten war. Um den vielfältigen Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden, wurde ein besonderer Fokus auf Einzel- und Gruppenpsychotherapie, edukative Maßnahmen, Bewegungs-, Entspannungs- und Trainingskonzepte und der Aktivierung von Selbsthilferessourcen gelegt. Erste Ergebnisse einer kleinen Kohorte zeigten, dass die Therapie gut akzeptiert wurde und mit einer moderaten psychischen und funktionalen Verbesserung einherging [77, 78].

Auch in der interventionellen Behandlung der PCS-spezifischen Depression und Angststörung existieren Hinweise, dass sich mehrere Medikamente als hilfreich erweisen könnten. So bewirken bestimmte Antidepressiva neben der antidepressiven Wirkung weitere

positive und hilfreiche Effekte. SSRI beispielsweise wird eine antiinflammatorische, -thrombotische und -virale Wirkung zugeschrieben, die sich auch positiv gegen viral verursachte, neurogene Schäden äußert [96, 97]. Auch der spezifische Einsatz von Melatonin/Agomelatin, Lithiumsalzen, Zytokinblocker und transkranieller Stimulation sind aktueller Diskussionsgegenstand [96].

1.3 Autonome Regulation

1.3.1 Herzratenvariabilität: Einführung

Die rhythmische Aktivität des gesunden menschlichen Herzens zeigt eine intrinsische Variabilität, die als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet wird und die Schwankung der zeitlichen Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen (R-R-Intervall) beschreibt [118]. Der Herzschlag wird dabei über das Autonome Nervensystem (ANS) kontrolliert. Dieses dient der Homöostase, also der Anpassung des Körpers, seiner Organe und deren lebenswichtiger Funktionen an innere und äußere Anforderungen. Das autonome Nervensystem besteht aus Sympathikus, Parasympathikus und dem enterischen Nervensystem. Sympathikus und Parasympathikus sind zwei teils gegengesetzte, teils sich ergänzende Anteile, die vitale Funktionen wie Atmung, Verdauung, Stoffwechsel und Herzaktivität autonom steuern.

Der Sympathikus gilt derweil allgemein als leistungsfördernder Anteil des ANS („*fight, flight or freeze"*), der Parasympathikus als erholungsfördernder Anteil („*rest and digest*"). Beide Anteile haben über nervale Verbindungen (sympathisch: Nn. Cardiaci; parasympathisch: N. Vagus) kontrollierenden Einfluss auf den Sinusknoten, den intrinsischen kardialen Taktgeber, und damit auf Rhythmus und Frequenz des Herzens.

Physiologisch beträgt die Herzrate beim Erwachsenen circa 60-80 Schläge pro Minute in Ruhe. Sie passt sich in diesem Zusammenhang der Belastung des Körpers an. So wird die Herzfrequenz bei physischer und psychischer Belastung durch den Sympathikus gesteigert und bei Entspannung durch den Parasympathikus gesenkt. Der sympathische Einfluss ist dabei aufgrund unterschiedlicher Myelinisierung wesentlich langsamer (mit bis zu 5 Sekunden Verzögerung) als der parasympathische (< 1 Sekunde). Unter Ruhebedingungen dominiert so der parasympathische Einfluss [112]. Veränderungen der Herzfrequenz, insbesondere zwischen einzelnen Schlägen, sind demgemäß hauptsächlich parasympathisch modelliert [70, 150].

Messbar werden die Herzrate und ihre Variabilität als zeitliche Auflösung zwischen zwei konsekutiven R-Zacken im EKG. Da diese je nach physiologischer Anforderung permanent schwankt, ergeben sich zeitliche Abweichungen zwischen den einzelnen Schlägen, aus denen die statistischen Messparameter der HRV berechnet werden können. Nach der Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) können drei HRV-Domänen mit diversen Parametern unterschieden werden: Der Zeitbereich (z.B. s*tandard deviation of N-N-intervals* (SDNN)), der Frequenzbereich (z.B. *power spectrum* der Frequenzbänder) und der nichtlineare Bereich (z.B. *Poincaré plots*) [91]. Der Frequenzbereich kann zusätzlich in vier Banden aufgeteilt werden: *Ultra-low frequency* (≤0.003 Hz), *very low frequency* (0.0033–0.04 Hz), *low frequency* (*LF*; 0.04–0.15 Hz) sowie *high frequency* (*HF*; 0.15–0.4 Hz) [91]. Die HF-Komponente der HRV kann in dieser Hinsicht als genereller Index parasympathischer, die LF-Komponente als Index sympathischer Modulation auf die Herzfrequenz gesehen werden, wenngleich die Zuordnung einer bestimmten Frequenzkomponente zur ANS-Aktivität kontrovers betrachtet werden muss [118]. Auch im Zeitbereich kann mittels der *root mean square of successive RR interval differences* (RMSSD) der Zusammenhang zum ANS hergestellt werden, da diese die parasympathisch vermittelte Schlag-zu-Schlag-Varianz abbildet und so den parasympathischen Einfluss auf das Herz genauer abbildet als die SDNN [118]. Unter der SDNN versteht man die Standardabweichung der NN-Intervalle, also ein Maß dafür, wie stark die einzelnen Abstände zwischen den Herzschlägen vom Durchschnitt abweichen. SDNN repräsentiert die gesamte zyklische Variabilität der Herzfrequenz während des Messzeitraums. [136].

Entscheidend bei der Analyse der Parameter ist die Berücksichtigung der Länge der Messaufzeichnung (5 min bis 24h) sowie diverser Faktoren, die Einfluss auf die HRV haben. Dazu zählen unter anderem Alter, Geschlecht, circadianer Rhythmus, physischer Trainingszustand, pathologische Variablen (Infektion, Entzündung), genetische Komponenten, Umweltfaktoren (Sozialer Stress, Lärm) sowie die Einnahme von frequenzsenkenden kardioselektiven Medikamenten [136, 153].

Physiologisch üben Atemtiefe und Atemrhythmus ebenfalls einen Einfluss auf die Herzfrequenz aus, was sich in der Respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) widerspiegelt. Unter dieser versteht man die physiologische Variabilität der Herzfrequenz während der Ein- und Ausatmung, die durch verschiedene Druck- und Dehnungsverhältnisse im Thorax während des Atemrhythmus entstehen. Die RSA ermöglicht eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs und verknüpft das kardiale mit dem respiratorischen System,

weshalb sie als Verbindung beider Systeme angesehen wird [118, 171]. Sie dient ebenso als wichtiger Marker des parasympathischen Einflusses auf das Herz [118].
Weitergehend gibt die Bestimmung der HRV Aufschluss über die Qualität des Zusammenspiels zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Eine hohe HRV deutet auf einen guten Gesundheitszustand des Organismus hin und offenbart die Fähigkeit des Herzens sich schnell und flexibel an verschiedenste Anforderungen und externe Stimuli anzupassen [136]. Eine niedrige oder modifizierte HRV deutet auf ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus hin und kann mit diversen Pathologien wie etwa Atherosklerose, Herzinsuffizienz, autonomer Dysfunktion, Asthma, Depression und Angsterkrankungen einhergehen [30, 57, 67, 68, 103]. Zusätzlich wird diskutiert, ob eine erniedrigte HRV mit allgemein steigender Mortalität korreliert und dahingehend als Prädiktor genutzt werden kann [61].
Zusammenfassend gewinnt die HRV heute in Psychophysiologie und Stressmedizin an Bedeutung. Sie erlaubt einen einfachen, nicht-invasiven, schmerzfreien und günstigen Einblick in die Dynamik autonomer Vorgänge und bietet wichtige Rückschlüsse auf neurokardiale Prozesse [80]. Die HRV dient infolgedessen als Parameter für die Anpassungsfähigkeit des Organismus [118]. Ihre verschiedenen Messparameter spiegeln die Balance wider, in der Sympathikus und Parasympathikus miteinander stehen [118, 136].

1.3.2 Paced breathing: Definition und Anwendung

Die Atmung nimmt innerhalb des Funktionsbereichs des Autonomen Nervensystems eine Sonderrolle ein. Normalerweise benötigt sie keine willkürliche Kontrolle. Atemrhythmus, -tiefe und -geschwindigkeit werden wie andere autonome Vorgänge unterbewusst und automatisiert durch den Hirnstamm (Medulla oblongata und Pons) kontrolliert und koordiniert. Wie die Herzfrequenz wird die Atmung derweil an die dem Körper gestellten Anforderungen angepasst, so dass ein stets regelrechter Gasaustausch gewährleistet ist.
Trotzdem kann auch willentlicher Einfluss auf Atemvorgänge genommen werden, um kontrolliert zu atmen, zu sprechen, zu singen, zu gähnen und die Luft anzuhalten. Physiologisch unterdrücken und überlagern indessen kortikale Strukturen (unter anderem Motorcortex) autonome Atemsteuerungsprozesse. Diese absichtsvolle Kontrolle ermöglicht die Art und Weise des Atmens sowie den Atemrhythmus zu bestimmen, was sich therapeutisch zunutze gemacht werden kann. Atemtechniken ermöglichen indirekten

Einfluss auf autonome Funktionen, die sonst nicht willkürlich angesteuert werden könnten [41, 175].

Beim *paced breathing* (PB) wird die Atmung für einige Zeit bewusst verlangsamt und sich auf langsames Ein- und Ausatmen mittels Bauchatmung fokussiert. Es wird darauf geachtet, in einem stetigen Rhythmus von unter 10 Atemzügen pro Minute zu atmen, in jedem Fall weniger häufig als bei physiologischer Atemfrequenz in Ruhe (12-18 Atemzüge/Minute). Je nach PB-Methode kann hierbei die festgelegte Anzahl der Atemzüge und die gewünschte Dauer von Ein- und Ausatmung variieren. In vielen Studien wird ein Rhythmus von sechs Atemzügen pro Minute gewählt, bei dem vier Sekunden ein- und sechs Sekunden ausgeatmet wird [175]. PB kann dabei mit oder ohne Biofeedbackvisualisierungen (visueller Darstellung der Herzaktivität zur kohärenten Atmung) durchgeführt werden. Beide Methoden scheinen in ihrem Effekt gleich wirksam zu sein [79].

Die beim PB angewandte Atemtechnik ist in ihrer Anwendung sicher: Bei Patienten mit moderater COVID-19-Pneumonie bewirkt sie beispielsweise keinen Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut [10]. Nichtsdestotrotz erleben manche Probanden während der Durchführung subjektive Anzeichen von Luftnot und Hyperventilation. Diese unerwünschten Begleiterscheinungen lassen sich aber durch die richtige Anleitung und Durchführung beheben [79].

Im Generellen werden beim PB verschiedene psychophysiologische Effekte beobachtet: Durchführende berichten über geringere emotionale Erregung, mehr Emotionskontrolle, Entspannung und Wohlbefinden [44, 79, 158]. Dem Gefühl von Stress und Angst, das mit schnellem, unregelmäßigem Atmen in Verbindung gebracht werden, wird durch bewusstes, kontrolliertes und rhythmisches Atmen entgegengewirkt. Das äußert sich in weniger empfundenem Stress und reduzierter depressiver und ängstlicher Symptomatik nach PB-Übungen [41, 63]. In einer Studie von Caldwell und Steffen (2018) konnte nach sechs Wochen ein größerer Rückgang depressiver Symptome bei Patienten mit Major Depression aufgezeigt werden, wenn sie zusätzlich zu psychotherapeutischer Behandlung noch PB-Übungen durchführten. Des Weiteren wies die PB-Gruppe eine generell höhere HRV auf: Dies ist ein Effekt, der mit existierenden Behandlungsmethoden der Depression bisher nicht erreicht werden konnte [25]. Darüber hinaus lassen sich durch PB antiinflammatorische Veränderungen nachweisen: Balint et al. (2022) beobachteten in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei Patienten mit akuter COVID-19 Pneumonie, dass sich deren IL-6-Spiegel nach PB reduzierten [10].

Der genaue physiologische Wirkmechanismus von jenen Atemtechniken ist vor diesem Hintergrund noch nicht vollständig verstanden und setzt sich womöglich aus mehreren Elementen zusammen, die kombiniert die beobachtete psychophysiologische Wirkung entfalten. Wahrscheinlich ist, dass langsames Atmen die Interaktionen zwischen den autonomen, zerebralen und psychologischen Systemen verstärkt, die emotionale Kontrolle, Wohlbefinden und Flexibilität miteinander verknüpfen [175]. Insbesondere geschieht dies durch Vagusnervstimulation während der Ateminterventionen, veränderten zentralnervöse Aktivitäten sowie deren Zusammenspiel [175]. Im Folgenden seien diese Effekte kurz ausgeführt und deren Hintergrund erklärt:

Der N. Vagus ist der wichtigste Nerv des parasympathischen Nervensystems und beinhaltet afferente und efferente Fasern, die unter anderem Herz, Lunge und Organe bis in den Bauchraum innervieren. Über seine innervierenden Äste senkt der Vagusnerv die Herzfrequenz, steuert die Lungenfunktion (Atemregulation, Hustenreflex, Bronchokonstriktion) und verbindet damit kardiale und respiratorische Anteile des autonomen Nervensystems. Beim PB werden im Vergleich zur Spontanatmung vagal-interozeptive Afferenzen von Herz und Lunge länger und intensiver stimuliert, die einen erhöhten Vagustonus bewirken. Über Messungen der HRV während der Ateminterventionen kann diese Aktivierung beschrieben werden und zeigt sich als gesteigertes HRV-power spectrum (z.B. Erhöhung der HF- oder LF-power) und einer erhöhten RSA [118, 135, 139, 175]. Sowohl HRV als auch RSA hängen in diesem Zusammenhang vom Atemrhythmus ab, so dass die Art der Modulationen zwischen verschiedenen Ateminterventionen variieren kann [139, 175].

Betrachtet man darüber hinaus zentral vermittelte Effekte lässt sich feststellen, dass der Vagusnerv dem Gehirn unbewusste Informationen aus dem Körperinneren kommuniziert. Diese fließen in die Steuerung mehrerer Systeme (Homöostase, Hormonachsen, Immunregulierung) ein [174]. Es wird vermutet, dass der Vagusnerv damit die Rolle einer unbewussten Körper-Hirnachse einnimmt, zentralnervöse Aktivitäten moduliert und bei langfristigen nervalen Prozessen, insbesondere in Stressreaktion und -verarbeitung, eine Rolle spielt [150]. Durch Vagusstimulationen wie dem PB können auf diese Weise neuromodulatorische Effekte vermittelt werden, die positiven Einfluss (z.B. Symptomreduktion) auf verschiedene Krankheitsbilder (Epilepsie, Bluthochdruck, Depression, Kopfschmerz, Asthma, Schmerzen) nehmen [46, 174, 175].

Elektroenzephalogramm-Studien ergeben, dass PB mit einer erhöhten Aktivität von Alpha-Wellen und reduzierten Aktivität von Theta-Wellen einhergeht. Dies wird unter anderem auf

serotonerge Effekte zurückgeführt und ist aus der Praxis der Achtsamkeit ein bekanntes Phänomen, insbesondere wenn die Aufmerksamkeit nach innen gerichtet wird. Möglich ist, dass durch diesen Vorgang kognitive Prozesse wie die Angst- und Stressverarbeitung modelliert werden [43, 87, 173, 175].

Zusammenfassend bietet PB eine einfache Interventionsmethode, mit der nicht-invasiv, kostengünstig und ohne Zunahme von Medikamenten Einfluss auf emotionale, kognitive und (patho-)physiologische Prozesse genommen werden kann. Über Messungen von HRV und Hirnaktivität können diese verbildlicht und verstanden werden.

1.3.3 Aktueller Forschungsstand beim Post-COVID-Syndrom

Beim Krankheitsverständnis des PCS spielt die Betrachtung der HRV eine relevante Rolle und ermöglicht Rückschlüsse auf Krankheitsmechanismus, Symptomatik und Therapie [146]. Insgesamt ist die allgemeine Datenlage zu HRV-Modulationen bei PCS-Betroffenen und dazu möglichen Interventionen inkonsistent und unzureichend untersucht. Bis zum jetzigen Stand existieren einzelne Interventions- und Beobachtungsstudien, sowie erste Reviews. In der Literatur auffällig sind insbesondere HRV-Modulationen, die Hinweis auf eine Dysautonomie des ANS geben könnten. Mit Schwierigkeiten verbunden ist dennoch die Tatsache, dass zwischen einzelnen Studien häufig methodische Unterschiede (wie Messzeitraum, Untersuchungsmethode, Zeit nach ursprünglicher Infektion, untersuchte Population) bestehen, welche die direkte Vergleichbarkeit erschweren. Trotzdem sollen aktuelle Erkenntnisse im Folgenden kurz dargestellt werden.

In einem Review von Suh et al. (2023) wurde bei PCS-Betroffenen im Vergleich zu Kontrollpersonen zwar ein signifikanter Rückgang der SDNN, nicht jedoch durchgängige Veränderungen der RMSSD, LF und HF registriert [146]. Insgesamt inkonsistente Ergebnisse bestätigten sich auch in einem Review von Ferreira et al. (2024), die jedoch bei der Hälfte der betrachteten Studien Hinweise auf autonome Dysfunktion (erhöhte LF, LF/HF-Ratio; erniedrigte RMSSD, SDNN, HF) beobachteten [40].

Diskutiert wird die Hypothese, ob das PCS mit reduzierter parasympathischer und erhöhter sympathischer Aktivität assoziiert ist [2, 8, 40, 93, 102, 146]. Erniedrigte HF sowie erhöhte LF und LF/HF-Parameter könnten dies betonen [2, 93, 100]. In einer Studie von Mooren et al. (2024) waren die HRV-Messergebnisse von PCS-Patienten gar mit denen von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit vergleichbar [102]. Ebenso zeigten Patienten, die schwerere SARS-CoV-2-Infektionen durchgemacht hatten, im Vergleich zu Patienten mit milderen

Infektionen signifikant niedrigere Werte für SDNN und RMSSD sowie eine höhere frequenzbezogene sympathische Aktivität [102].

Dementgegen stehen Untersuchungsergebnisse, die auf einen erhöhten Parasympathikustonus hinweisen [9, 65]. Möglich ist an dieser Stelle die These, dass sich dabei um eine reaktive Reaktion handelt, die mit der langfristigen Erschöpfung der sympathischen Reaktion einhergeht [40]. Ergänzend dazu beobachteten Silva et al. (2023) bei erneuter HRV-Messung nach sechs Monaten einen Rückgang pathologischer sympathischer Modulation [137]. Dennoch zeigen sich erste Hinweise, dass die veränderte sympathovagale Balance auch längerfristig über einen Zeitraum von durchschnittlich 250 Tagen postinfektiös messbar sind [102].

Es sind erste Hinweise vorhanden, dass PB die kardiorespiratorische Dynamik von PCS-Patienten verbessern kann, nachdem diese autonomen Störungen aufweisen, die sich in Verbindung mit gleichzeitiger körperlicher und emotionaler Komponente verschlechtern können [117]. Nach aktuellem Stand existieren allerdings nur wenige Studien eher kleinen Umfangs, die die spezifischen Effekte von Ateminterventionen oder anderen Biofeedbackverfahren in Zusammenhang mit COVID-19 und entstandenen postviralen Folgen untersuchen. Ebenfalls haben diese Untersuchungen teils elementare Einschränkungen wie fehlende Kontrollgruppen, die einen sicheren Effekt der Intervention abseits möglicher Placebowirkungen nicht sicher aussagen.

Eine thailändische Studie von Promsrisuk et al. (2025) zeigt, dass PB bei einer älteren PCS-Stichprobe (60–82 Jahre alt) über einen Zeitraum von acht Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante kardiovaskuläre Verbesserungen bringt: Der systolische und diastolische Blutdruck der Probanden sank, während sich SDNN, RMSSD und HF-Werte erhöhten. Gleichzeitig nahmen LF und das LF/HF-Verhältnis ab [120].

Corrado et al. (2024) untersuchten an 13 Probanden mit PCS die Auswirkungen von zweimal täglichem PB mit Biofeedback über vier Wochen [31]. Im Ergebnis wurde eine signifikante Steigerung der RMSSD (Cohen´s d = 0,27) sowie verbesserte Scores in mehreren gesundheitsbezogenen Fragebögen festgestellt [31]. Emerson et al (2024) stellten die signifikante Reduktion von depressiven und ängstlichen Symptomen (gemessen anhand des PHQ-9 und Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)) durch Biofeedbacktraining über einen Zeitraum von sechs Wochen in einer nicht kontrollierten Studie fest [39]. Dabei kamen unter anderem auch regelmäßige PB-Interventionen zum Einsatz; der konkrete Einfluss auf die HRV der Probanden wurde jedoch nicht gemessen [39]. Auch bei akut hospitalisierten COVID-19-Patienten wurde in einer Studie von Sánchez-Solís et al. (2023) festgestellt, dass

sich die vagale Aktivität (SDNN, RMSSD) durch PB-Übungen kurzfristig steigern ließ [131].

Studien, welche die randomisierte, kontrollierte Wirksamkeit von PB auf die ängstliche und depressive Symptomatik von PCS-Patienten untersuchen und diese mittels HRV-Messung in verschiedenen Parametern klar quantifizieren, gibt es nach unserem Wissensstand noch nicht, sodass an dieser Stelle weiterer Untersuchungsbedarf besteht.

1.4 Fragestellung und Hypothesen

Aus dem bisher Gesagten zeigt sich, dass Depressivität und Angstsymptome relevante Symptome im Komplex des PCS darstellen. Sie spielen neben Fatigue, PEM, Atemnot und kognitiven Einbußen maßgebende Rollen im Krankheitsgeschehen vieler Betroffener und müssen spezifisch (mit-)behandelt werden. Da evidenzbasierte Diagnose- und Behandlungsverfahren in ihren Anfängen stecken und weitere intensive Forschung erfordern, könnten Messungen der HRV und die Auswertung ihrer Parameter aufschlussreich bei der Beurteilung dieser Patientengruppe sein und zum Krankheitsverständnis beitragen. So kann ein Blick auf die psychophysiologische Gesundheit der Betroffenen offenbart werden.

PB scheint bei PCS-Patienten als Verfahren geeignet, um dysregulierte autonome Vorgänge positiv zu beeinflussen. Betroffene könnten von den genannten positiven Effekten der Ateminterventionen profitieren.

Das Ziel der hier vorliegenden Dissertation ist die Evaluation einer monozentrischen klinischen Studie bezüglich der unten genannten Hypothesen. In der Kohorte der untersuchten Patienten sollen Schwere und Auftreten von Depressivität und Angstsymptomen innerhalb eines funktionellen PCS festgestellt und diskutiert werden. In unserer Studie wurden die Patienten auf eine von insgesamt vier Gruppen zugeordnet (1. PB-Atemübung, 2. Open-label Placebo, 3. PB-Atemübung und Open-label Placebo in Kombination, 4. Kontrollgruppe). Für den Inhalt dieser Arbeit finden nur die PB-Atemübungs- und die Kontrollgruppe thematische Beachtung. Da die Patienten auf die Gruppen randomisiert zugeordnet und zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurden, kann die Effektivität der genutzten Atemintervention in Bezug auf Depressivität und Angstsymptome über den Beobachtungszeitraum evaluiert werden.

Weiterhin soll explorativ erhoben werden, ob sich die gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung der Probanden, gemessen mittels des *Multidimensional Health Locus*

of Control (MHLC), durch regelmäßige PB-Atemübungen verändert. So kann dahingehend betrachtet und diskutiert werden, ob die Teilnehmenden durch die einfache und selbstdurchführbare Intervention eine höhere internale Kontrollüberzeugung (*locus of control*) aufweisen.

Dazu ebenfalls erhobene HRV-Parameter während einer fünfminütigen Ruhephase werden als physiologische Messparameter außerhalb der psychologischen Fragebögen einbezogen, ebenso die Ergebnisse der Blutdruckmessungen. Damit kann überprüft werden, ob sich die Effekte der PB-Atemübungen auch auf kardiophysiologischer Ebene quantifizieren lassen. Erwartbar wäre, dass Probanden zum Ende des Interventionszeitraums eine bessere kardiale Regulationsfähigkeit mit höherer parasympathischer Aktivierung aufweisen.

Zudem soll explorativ untersucht werden, inwiefern Prädiktoren existieren, mit denen die Veränderung in den psychologischen Fragebögen (PHQ-9, GAD-7, MHLC-internal) vorausgesagt werden können.

Zusammenfassend ergeben sich also folgende Hypothesen:

Hypothese 1 und 2: Depressivität und Angstsymptome

Verbessern sich depressive und ängstliche Symptome, wenn Probanden 28 Tage zweimal tägliches paced breathing durchführen?

> **Hypothese 1**: Probanden, die zweimal täglich paced breathing-Übungen über 28 Tage durchführen, leiden unter weniger **depressiven** Symptomen (PHQ-9) als vergleichbare Probanden der Kontrollgruppe.
>
> **Hypothese 2**: Probanden, die zweimal täglich paced breathing-Übungen über 28 Tage durchführen, leiden unter weniger **ängstlichen** Symptomen (GAD-7) als vergleichbare Probanden der Kontrollgruppe.

Hypothese 3: Internale Kontrollüberzeugung

Verändert sich der internale locus of control von Probanden, die 28 Tage zweimal tägliches paced breathing durchführen?

> **Hypothese 3:** Probanden, die zweimal täglich paced breathing-Übungen über 28 Tage durchführen, haben eine höhere **internale** gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung (locus of control) als vergleichbare Probanden der Kontrollgruppe.

Hypothese 4: Herzratenvariabilität

Äußern sich nach zweimal täglichen paced breathing-Übungen über 28 Tage Effekte in der HRV-Ruhemessung?

> **Hypothese 4**: Probanden, die zweimal täglich paced breathing-Übungen über 28 Tage durchführen, haben eine bessere **kardiale Regulationsfähigkeit** (HRV-Parameter: SDNN, RMSSD, LF, HF, TOTAL) als vergleichbare Probanden der Kontrollgruppe.

Hypothese 5: Explorative Prädiktorenanalyse

Gibt es Prädiktoren, die Veränderungen in den Hauptoutcomes PHQ-9, GAD-7 und MHLC-internal voraussagen?

> **Hypothese 5:** Alter, Geschlecht, BMI, Δlog(SDNN), Δlog(RMSSD) und Compliance haben einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der psychischen Gesundheitswerte (ΔPHQ-9, ΔGAD-7, ΔMHLC-internal).

2 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt wird das methodische Vorgehen im Zusammenhang der PoCo-OPA-Studie (Post-COVID-Syndrom Open-label Placebo und Atemübung) beschrieben. Zunächst werden Ethikantrag, Studiendesign, Rekrutierung und Ablauf dargestellt. Anschließend werden die genutzten Messinstrumente (Fragebögen und HRV-Messung) erörtert. Darauf folgt die Veranschaulichung der durchgeführten statistischen Auswertung.

2.1 Ethikantrag

Der Ethikantrag (Nr. 485/21) wurde der Ethikkommission des Universitätsklinikums Ulm durch Dr. rer. nat. Katja Weimer vorgelegt. Nach Anpassung gewünschter Veränderungen und Korrekturen vom 09.12.2021 erteilte die Ethikkommission unter Vorsitz von Prof. Dr. Florian Steger am 22.02.2022 die endgültige Zustimmung zur Studiendurchführung. Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nr. DRKS00028488 registriert.

2.2 Studiendesign

In dieser Arbeit werden die Daten einer monozentrischen prospektiven Studie ausgewertet, die von Juni 2022 bis Juni 2024 am Universitätsklinikum Ulm (UKU) durchgeführt wurde. Diese Arbeit basiert auf den Ergebnissen der PoCo-OPA-Studie. Alle Studienabläufe wurden im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1964) zur ethischen Forschung durchgeführt. Die Studie wurde einzig mit Haushaltsmitteln der durchführenden Klinik finanziert, fremde Finanzmittel waren nicht beteiligt. Für die erfolgreiche Studienteilnahme erhielten die Teilnehmenden nach Studienende jeweils 40 EUR, deren Inanspruchnahme dokumentiert wurde.

Nach positiven Ethikvotum konnten insgesamt 82 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die randomisiert auf jeweils eine von vier Gruppen zugeteilt wurden. Da in dieser Arbeit thematisch nur zwei der vier Gruppen verglichen werden, reduziert sich die Anzahl der hier betrachteten Studienteilnehmenden auf n = 42. Für genauere Information zum Rekrutierungsvorgang siehe Kapitel *2.3 Rekrutierung mit Ein- und Ausschlusskriterien*.

In dieser Arbeit werden folgende zwei Gruppen verglichen:

a) Paced-breathing Atemübungsgruppe (PB-Gruppe)

b) Warteliste- bzw. Kontrollgruppe (WL-Gruppe)

Die Studienteilnehmenden erhielten jeweils folgende Instruktionen:

a) PB-Gruppe: Innerhalb dieser Gruppe wurde die Anweisung gegeben, eine Atemübung mittels der App „Breath Ball“ jeweils morgens und abends für je sechs Minuten durchzuführen. Diese Aufgabe wurde anschließend auf einem Protokoll dokumentiert. Das Einnahmeprotokoll diente zur Überprüfung der Adhärenz und wurde zum T1-Termin abgegeben. Die Teilnehmer erhielten beim T0-Termin die Anleitung und Einweisung in die App. „Breath Ball“ ist eine frei verfügbare App (https://breathball.com/de/, entwickelt von Michael Holl, Biberach an der Riss) und in der Basisversion für iOS und Android kostenlos nutzbar. Die App zeigt bei Benutzung einen sich auf- und abblasenden Ball, in dessen Rhythmus die Teilnehmenden im Takt von sechs Atemzügen pro Minute ein- und ausatmen. Die Teilnehmenden wählten für die Atemintervention den Modus „Entschleunigtes Atmen“ in Breath Ball aus, bei dem jeweils vier Sekunden ein- und sechs Sekunden ausgeatmet wird. Die Atemübung entspricht damit einer PB-Intervention, bei der langsames, geführtes Atmen durchgeführt wird.

b) WL: Die Teilnehmer der WL-Gruppe erhielten im Rahmen der Studie keine Intervention, um als Kontrollgruppe die wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dem Wartelistendesign folgend wurde den Teilnehmer der WL-Gruppe im Anschluss an die Studienteilnahme die Möglichkeit zur eigenständigen Atemintervention mittels der „Breath Ball“-App angeboten.

Alle Probanden wurden darauf hingewiesen, bereits bestehende Behandlungen und Medikationen fortzuführen und diese nur in Absprache mit dem jeweils Behandelnden zu verändern. Die in der Studie getesteten Interventionsmöglichkeiten sind damit als zusätzliche Therapiemöglichkeiten (*add-on*) zu einer möglicherweise zum Studienzeitpunkt bereits bestehenden Therapie (*treatment-as-usual*) zu sehen.

Wie bereits kurz erwähnt, existierte im Rahmen der Studie die Möglichkeit, auf eine von zwei weiteren möglichen Gruppen zugeteilt zu werden: Open-label Placebo oder Kombination von Atemintervention und Open-label Placebo. Da für die Fragestellung dieser

Arbeit nur die PB- und WL-Gruppe relevant sind, werden im Folgenden nur deren Ergebnisse betrachtet.

2.3 Rekrutierung mit Ein- und Ausschlusskriterien

An der genannten Studie konnten Patienten teilnehmen, die unter funktionellen Langzeitbeschwerden innerhalb eines PCS mindestens drei Monate nach überstandener COVID-19 Infektion litten. Die Voraussetzung war, dass bei den Betroffenen eindeutige körperliche Ursachen, welche die vorliegenden Beschwerden erklären würden, im Vorhinein ausgeschlossen wurden. Die Patienten wurden dabei über drei verschiedene Wege rekrutiert:

a) Patienten, die sich zwischen Februar und September 2021 in der Post-COVID-Spezialambulanz der Inneren Medizin II am UKU vorgestellt hatten.
b) Patienten, die sich mit Langzeitbeschwerden nach COVID-19 Erkrankung in der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (UKU) vorstellten.
c) Patienten, die über die örtlichen Selbsthilfegruppen (mithilfe des lokalen Selbsthilfebüros KORN e.V.) auf die Studie aufmerksam wurden und zur Studienleitung Kontakt aufnahmen.

Die benötigte Stichprobengröße wurde vorab berechnet: Um eine mittlere Effektstärke mittels einer 2x4 Varianzanalyse mit Messwiederholung (2 Zeitpunkte x 4 Gruppen) entdecken zu können, müssen die Datensätze von insgesamt 76 Teilnehmern vollständig vorliegen ($f = 0{,}25$, $\alpha = 0{,}05$, Power = 0,95; berechnet mit G*Power 3.1.9.7).

Folgende **Einschlusskriterien** wurden bei der Rekrutierung beachtet:

a) Patienten mit anhaltenden funktionellen Langzeitbeschwerden mindestens drei Monate nach akuter COVID-19-Erkrankung
b) Alter bei Einschluss zwischen 18 und 70 Jahren
c) Ausreichende Deutschkenntnisse

Außerdem wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, wenn eines oder mehrere der genannten **Ausschlusskriterien** erfüllt war:

a) Implantierter Herzschrittmacher
b) Bekanntes Hyperventilationssyndrom
c) Laktoseintoleranz
d) Schwangerschaft oder Stillzeit

Die Studienteilnehmenden wurden vor Beginn der Studie telefonisch durch die Studienleitung über die Inhalte, Ziele und Risiken der Studie aufgeklärt. Erst nach dieser Aufklärung und der schriftlichen Einverständniserklärung zu Studienteilnahme und Datenschutz am ersten Untersuchungstag wurden die Teilnehmenden in die Studie eingeschlossen.

2.4 Studienablauf

Die Studienteilnahme bestand pro Teilnehmenden aus drei Erhebungen (T0, T1, T2), von denen zwei Termine vor Ort und ein Termin online durchgeführt wurden: Beim ersten Termin (T0) wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert einer Gruppe zugeteilt. Vier Wochen später wurde ein zweiter Termin als follow-up gewählt (T1). Die Termine der Vor-Ort-Untersuchungen dauerten insgesamt je etwa 90 Minuten. Ebenfalls nahmen die Probanden weitere vier Wochen nach dem T1-Termin an einem zusätzlichen Online-Termin teil (T2), in dem explorativ der weitere Verlauf erhoben wurde. Diese Erhebung ist nicht innerhalb der Fragestellung dieser Arbeit relevant und soll daher nur kurze Erwähnung finden.

Alle Termine fanden an der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des UKU statt. Um den möglichen Einfluss zirkadianer Rhythmik zu minimieren, fanden T0- und T1-Termin jeweils zur selben Uhrzeit statt. Alle Untersuchungen fanden unter reizarmen Bedingungen im stets identischen Untersuchungsraum der genannten Klinik statt. Die Erhebungen zu T0 und T1 waren identisch und umfassten stets die gleichen Untersuchungen und Messungen. Der folgende Text und *Abbildung 2* sollen eine kurze Übersicht über Ablauf des Erhebungstermins geben.

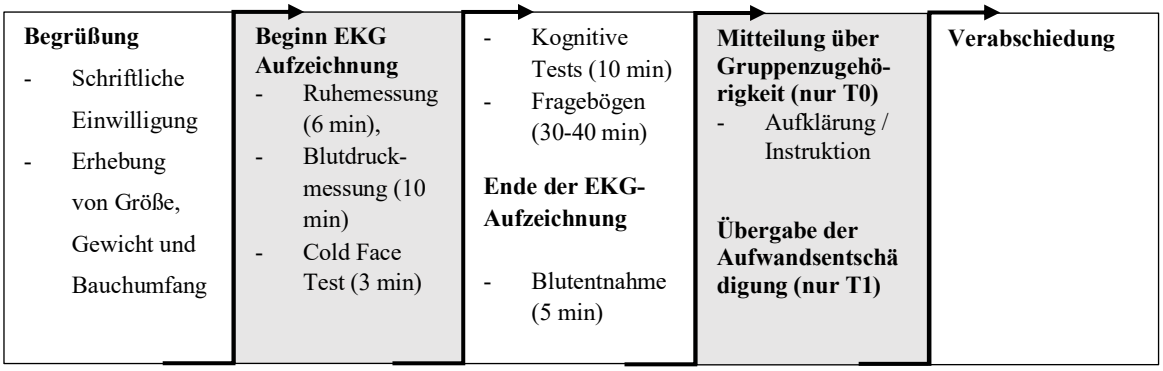


Abbildung 2: Studienablauf; eigene Abbildung

Zu Beginn wurden Körpergröße, Bauchumfang und Körpergewicht des Teilnehmenden gemessen. Dann wurde dem Studienteilnehmenden ein mobiles EKG-Gerät (eMotion Faros 180, Mega Electronics Ltd., Kuopio, Finnland) angelegt, um ein Einkanal-Elektrokardiogramm zur Analyse der Herzratenvariabilität aufzuzeichnen. Dazu erhielt der Teilnehmende einen textilen Brustgurt mit Trockenelektroden, über den das Messgerät getragen werden konnte. Zuerst erfolgte eine sechsminütige Ruheaufzeichnung der Herzaktivität, nach deren Abschluss ein kurzer parasympathischer Provokationstest (*Cold Face Test*) für drei Minuten durchgeführt wurde. Blutdruck und Puls des Teilnehmenden wurde im Anschluss zweimal mittels eines automatisierten Blutdruckmessgerätes (boso-medicus uno, BOSCH + SOHN GmbH u. Co KG, Jungingen, Deutschland) bestimmt. Die Blutdruckmessungen fanden dabei stets am linken Oberarm des Probanden, auf Herzhöhe und in ruhiger, sitzender Position statt. Zwischen den beiden Blutdruckmessungen wurde eine Pause von drei Minuten gemacht, um direkte Artefakte zu vermeiden. Aus beiden Messungen wurde ein Mittelwert gebildet. Zur Testung der Konzentrationsfähigkeit wurden dann zwei kognitive Tests (*Corsi Block-Tapping Test* und *Color Stroop Test*) über die Online-Plattform Psytoolkit [144, 145] am Computer ausgeführt, die insgesamt etwa zehn Minuten dauerten.

Anschließend folgten einige validierte, standardisierte Fragebögen und die Erfassung soziodemographischer Angaben (Geschlecht, Alter, Geburtsland, Nationalität, Deutschkenntnisse, Schulabschluss, Familienstand, aktueller Erwerbssituation). Dabei wurden der PHQ-9 (Skala zur Erfassung von Depressivität, [141]), der GAD-7 (Skala zur Erfassung generalisierter Angst, [90]), der MHLC (Fragen zur Selbstwirksamkeit bezüglich der eigenen Gesundheit, [162]), sowie weitere gesundheitsbezogene Fragebögen ausgefüllt. Alle Fragebögen wurden über die Online-Plattform Unipark (Tivian XI GmbH, Köln,

Deutschland) einfügen ausgefüllt. Insgesamt dauerte das Ausfüllen der Fragebögen circa 30-40 min. Zusätzlich wurde den Teilnehmenden zu Ende des Termins ungefähr 15ml Blut abgenommen, um dieses auf Entzündungsparameter zu untersuchen.

Sowie die oben beschriebenen Anweisungen angeben, wurden die Studienteilnehmenden zum Abschluss des T0-Termins darüber aufgeklärt, welcher Gruppe sie zugeteilt wurden. Sowohl die durchführende Versuchsleitung als auch der Proband erfuhren die jeweilige Zuteilung erst zu diesem Zeitpunkt. Die Teilnehmenden konnten zu jedem Zeitpunkt aus eigenem Entschluss aus der Studie ausscheiden und die Verarbeitung ihrer Daten widerrufen.

2.5 Messinstrumente und gewählte Zielparameter

2.5.1 Erfassung von Depressivität: PHQ-9

Der *Patient Health Questionnaire 9* ist ein Modul des umfassenderen PHQ-D zur Erfassung von depressiven Störungen mit 9 Fragen. Er ist ein Teil von insgesamt 78 Items zur Erfassung von psychischen Störungen und wurde von Spitzer et al. (1999) als Selbstbeurteilungsinstrument zur Diagnostik von psychischen Krankheiten entwickelt [141]. Der Fragebogen wird von der aktuellen DSM-V-Arbeitsgruppe der American Psychiatric Association (APA) zur Erfassung von Depressivität empfohlen. Jede Frage des PHQ-9 umfasst eines von neun Kriterien des DSM-IV zur Diagnose einer Major Depression, wobei die Symptomschwere vom Ausfüllenden selbst beurteilt wird. Bei jedem Item (z.B. “Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben“) wird ein Wert zwischen 0 und 3 durch Auswahl einer Kategorie gewählt. Die Antwortkategorien hierbei sind: „Überhaupt nicht“ (0), „An einzelnen Tagen“ (1), „An mehr als die Hälfte der Tage“ (2) oder „Beinahe jeden Tag“ (3). Anschließend wird ein Summenwert ausgerechnet, der sich zwischen 0 und 27 bewegen kann. Nach Kroenke et al. (2001) kann der errechnete Zielparameter einem von fünf verschiedenen Schweregraden zwischen *Minimal depressiver Symptomatik* bis zu S*chwerer depressive Symptomatik* zugeordnet werden [73]. In dieser Studie wurde die validierte deutsche Version des PHQ-9 nach Löwe et al. (2002) verwendet [90].

Die Reliabilität für den PHQ-9 kann mit einem Cronbach’s α von 0,89 angegeben werden. Der Fragebogen ist validiert und weist eine hohe Sensitivität von 80% und Spezifität von 92% auf [45]. Nach der deutschen Validierung von Gräfe et al. (2004) kann bei

psychosomatischen Stichproben eine Major Depression ab einem cut-off-Wert ≥ 11 angenommen werden [48].

2.5.2 Erfassung von generalisierter Angst: GAD-7

Auch der *General Anxiety Disorder 7* (GAD-7) ist ein modifiziertes Modul mit 7 Items des umfassenderen Selbstbeurteilungsfragebogens PHQ-D. Mit diesem validierten Messinstrument kann eine generalisierte Angststörung identifiziert werden sowie die Schwere derer gemessen werden [142]. Ähnlich wie der PHQ-9 umfasst der GAD-7 dabei nach dem DSM-IV die wichtigsten Kriterien zur Diagnose der generalisierten Angststörung und wird ebenfalls von der APA empfohlen. Bei jedem Item (Beispiel: "Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung") wird ein Wert zwischen 0 und 3 durch Auswahl einer Kategorie gewählt. Die Antwortkategorien umfassen: „Überhaupt nicht" (0), „An einzelnen Tagen" (1), „An mehr als die Hälfte der Tage" (2) oder „Beinahe jeden Tag" (3). Daraus wird ein Skalensummenwert 0 und 21 ausgerechnet, der auf verschieden schwere Ausprägungen von Angstsymptomatik hinweist. In dieser Studie wurde die validierte deutsche Version des GAD-7 nach Löwe et al. (2002) verwendet [90].

Spitzer et al. (2006) konnten bei einem cut-off-Wert von 10 eine hohe Sensitivität von 89% und hohe Spezifität von 82% angeben, dabei sind die Testgütekriterien gegeben [142]. Des Weiteren zeigten Kroenke et al. (2007), dass der GAD-7 auch ein treffsicheres Messinstrument für andere Erkrankungen aus dem Formenkreis der Angststörungen wie die Posttraumatische Belastungsstörung, Panikstörungen und soziale Phobie ist [74]. Nichtsdestotrotz muss beachtet werden, dass das Screening mit dem GAD-7 keine endgültige Diagnose verspricht und nicht die klinisch-psychologische Evaluation ersetzt. Der GAD-7 bestätigt und erweitert die Diagnostik [142].

2.5.3 Erfassung der Kontrollüberzeugung: MHLC

Der *Multidimensional Health Locus of Control* (MHLC) von Wallston et. al (1978) ist ein Fragebogen mit 18 Items und untersucht die Kontrollüberzeugung zu gesundheitsbezogenem Verhalten [164]. Der MHLC (Form A) besteht dabei aus drei Subskalen, die den möglichen Kontrollüberzeugungen *internal*, *chance* oder *powerful others* zugeordnet werden können [162]. Das heißt, inwiefern eine Person der Überzeugung ist, dass sie selbst, der Zufall oder einflussreiche Dritte die Kontrolle über ihre Gesundheit

ausüben. Nach Wallston (1982) ist dieser *locus of control* ein multidimensionaler Komplex; die Subskalen können nicht zusammengefasst oder addiert werden, sondern müssen als einzelne Dimensionen betrachtet werden. Ebenso ist der Fragebogen so entwickelt, dass die Subskalen statistisch unabhängig voneinander verwendet werden können [160, 163].

In dieser Arbeit wird nur die internale Subskala berücksichtigt, um Rückschlüsse auf die selbstbezogene Gesundheitskontrollüberzeugung der Teilnehmenden zu erhalten. Bei jedem Item kann in dieser Studie auf einer fünf-Punkte Skala von „Trifft überhaupt nicht zu“ (1) bis „Trifft vollständig zu“ (5) gewählt werden. Die Items kodieren addiert für die jeweiligen Subskalen. Die internale Subskala wird aus den Items 1, 6, 8, 12, 13 und 17 errechnet. Die Punktzahlen der Items ergeben pro Subskala einen Summenwert zwischen 6 und 30, der eine Aussage über die jeweilige Ausprägung erlaubt. Für diese Studie wurde eine von Weimer und Brölz übersetzte deutsche Version verwendet [162].

Die Validität und Reliabilität des MHLC sind nach Wallston (2005) erprobt, sollten jedoch stets im Untersuchungskontext betrachtet werden [161]. Die Reliabilität des Tests kann mit einem Cronbach’s α von 0,60 bis 0,75 angegeben werden [161].

2.5.2 Herzratenvariabilität und Blutdruck

Innerhalb der Vor-Ort-Untersuchungen erfolgte jeweils nach Anlegen des Pulsgerätes eine sechsminütige Aufzeichnung der Herzaktivität in Ruhe. Dazu wurde ein Ein-Kanal-EKG mithilfe des Geräts eMotion Faros 180 der Firma Mega Electronics Ltd. aus Kuopio, Finnland, mit einer Sampling-Rate von 1000 Hz abgeleitet.

Vor der Messung erhielten die Probanden die Anweisung, in den folgenden Minuten aufrecht und entspannt zu sitzen und dabei ruhig weiterzuatmen. Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten, während der Messung nicht zu sprechen.

Zur Auswertung der EKG-Daten wurde das Programm Kubios HRV Scientific (Version 4.1.1) von Kubios (Kuopio, Finnland) genutzt. Mögliche Artefakte deformierter, ektoper oder sonstiger Natur wurden mittels automatischer Korrektur des Programms sowie manueller Berichtigung durch die Studienleitung identifiziert und bereinigt. Dies ist für die Auswertung relevant, weil bereits einzelne fehlerhaft berücksichtigte Artefakte die Ergebnisse der Messung verändern können [14]. Die automatische Artefaktkorrektur in

Kubios HRV Scientific basiert auf einer Kombination aus zwei Hauptkomponenten. Erstens wird eine Korrektur durchgeführt, indem variable zeitliche Schwellenwerte verwendet werden, um die RR-Intervalle zu analysieren und Artefakte zu identifizieren. Zweitens kommt ein Entscheidungsalgorithmus zum Einsatz, der die Artefaktart bestimmt. Auf dieser Grundlage werden die entsprechend identifizierten Bereiche korrigiert oder interpoliert [86]. Wurden in einem der untersuchten Fünfminutenintervalle generell mehr als 5% Artefakte detektiert, erfolgte der Ausschluss aus der Analyse.

In dieser Arbeit wurden folgende HRV-Parameter ausgewertet: Zeitbezogene Parameter (Mean RR, RMSSD und SDNN; je in ms) und frequenzbasierte Parameter (Total Power, LF Power, HF Power, je in ms^2). Für die frequenzbasierten Parameter der Herzratenvariabilität wurde ein autoregressives Modell zur Analyse eingesetzt. Dieses Modell ermöglicht eine präzise Schätzung der Frequenzkomponenten der Herzfrequenzvariabilität, indem es die zeitliche Abhängigkeit der Daten berücksichtigt. Darüber hinaus wurde für die Parameter ein fünfminütiger Abschnitt aus der Messung gewählt. Dies entspricht den gängigen Konventionen für Kurzzeitmessungen für Zeit- und Frequenzdomäne [136].

Für die Blutdruckmessung wurde der jeweils systolische und diastolische Mittelwert aus den beiden bestimmten Messwerten gebildet.

2.6 Statistische Auswertungen

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mit dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS Statistics (Version 28, IBM Corp., Armonk, NY, USA).
Die Normalverteilung der Daten wurde sowohl durch den Kolmogorow-Smirnow-Test als auch durch visuelle Inspektion der Q-Q-Verteilungsdiagramme überprüft. Um die Normalverteilung der Herzratenvariabilitätsdaten zu gewährleisten und den Einfluss außergewöhnlicher Datenpunkte zu verringern, wurden die Rohdaten für jede Variable zu den Zeitpunkten T0 und T1 logarithmiert (Log10). Diese Transformation trägt zur Normalisierung der Datenverteilung bei und kann auch die Homogenität der Varianzen verbessern, was die Robustheit der statistischen Analysen erhöht.
Da die Daten die Annahmen der Normalverteilung und Varianzhomogenität erfüllten, konnten parametrische Tests verwendet werden. Für die deskriptive Statistik wurden grundlegende Kennwerte wie Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen

berechnet. Bei nominal skalierten Variablen, die in Kategorien unterteilt sind, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Dieser Test prüft die Unabhängigkeit von Kategorien und ermittelt, ob die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen. Für metrisch skalierte Variablen, bei denen es um die Analyse der Mittelwerte geht, wurde der klassische Student-t-Test eingesetzt. Dieser Test vergleicht die Mittelwerte zwischen zwei Gruppen, um festzustellen, ob diese signifikant voneinander abweichen. Da die Annahme der Varianzhomogenität in Levene-Tests bestätigt wurde, konnte der klassische t-Test angewendet werden, um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen.
Zur Testung der ersten vier Hypothesen und zur Untersuchung der Effekte von Innersubjektfaktoren (Zeitpunkte T0 und T1) und Zwischensubjektfaktoren (Gruppenvariable) auf die abhängigen Variablen wurde eine 2x2 ANOVA mit Messwiederholung (2 Gruppen x 2 Zeitpunkte; analysis of variance) als Testverfahren eingesetzt. Vor der Durchführung der ANOVA wurde die Homogenität der Varianzen mittels Levene-Tests überprüft. Der Levene-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede, was darauf hinweist, dass die Annahme der Varianzgleichheit erfüllt war. Die Normalverteilung der Residuen wurde ebenfalls geprüft, indem Q-Q-Verteilungsdiagramme erstellt wurden. Die Residuen folgten dabei weitgehend einer Normalverteilung, was die Voraussetzung bestätigte. Da nur zwei Messzeitpunkte vorlagen, war ein Mauchly-Test auf Sphärizität nicht erforderlich. Die Annahme der Sphärizität ist daher nicht relevant für diese Analyse.

Zur Testung der letzten Hypothese wurden mögliche Prädiktoren für Veränderungen in den psychologischen Fragebogenergebnissen (ΔPHQ-9, ΔGAD-7, ΔMHLC-internal) identifiziert. Als potenzielle Einflussvariablen wurden Alter, Geschlecht, BMI sowie die Veränderung der HRV-Parameter der log(SDNN) und log(RMSSD) berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Variable Compliance in der Interventionsgruppe gesondert betrachtet, da diese ausschließlich dort erhoben wurde. Zur Vorbereitung der Regressionsanalyse wurden zunächst die Differenzwerte (Δ = T1 – T0) für PHQ-9, GAD-7, MHLC-internal, log(SDNN) und log(RMSSD) berechnet. Ergänzend wurden sogenannte Responder definiert, also Teilnehmende, die eine Verbesserung in den Variablen aufwiesen (negativer Differenzwert PHQ-9 und GAD-7 bzw. positiver Differenzwert bei MHLC-internal, log(SDNN) und log(RMSSD)). Der Chi-Quadrat-Test auf Gruppenzusammenhänge erfolgte auf Basis der binären Responder-Kodierung (1 = Verbesserung, 0 = keine Verbesserung). Zur explorativen Einordnung möglicher Zusammenhänge wurden Korrelationen zwischen

den untersuchten Variablen berechnet. Dabei kam der Pearson-Korrelationskoeffizient bei metrischen Variablen zum Einsatz, während für die binäre Variable Geschlecht die punktbiseriale Korrelation verwendet wurde. Da keine relevanten Korrelationen im Hinblick auf die Fragestellung festgestellt wurden, wird im Ergebnisteil auf eine ausführliche Korrelationsmatrix verzichtet. Die wesentlichen Ergebnisse werden stattdessen zusammenfassend im Text dargestellt. Anschließend wurde eine explorative Regressionsanalyse durchgeführt, um potenzielle Prädiktoren für die Veränderungen in den psychologischen Fragebogenergebnissen näher zu untersuchen.

Zur Beurteilung der Signifikanz wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0{,}05$ festgelegt. In dieser Analyse wurden die Ergebnisse je nach Kontext mit unterschiedlicher Präzision dargestellt. Statistische Kennwerte wie p-Werte und Effektstärken, bei denen eine höhere Genauigkeit erforderlich ist, wurden auf drei Nachkommastellen gerundet. Logarithmierte Werte der Herzratenvariabilität und Werte der Blutdruck wurden einheitlich auf zwei Nachkommastellen gerundet. Ergebnisse der Soziodemographie und der Fragebögen, bei denen eine geringere Genauigkeit ausreicht, wurden auf ein Nachkommastellen gerundet. Diese differenzierte Darstellung ermöglicht es, die erforderliche Genauigkeit für präzise statistische Auswertungen zu gewährleisten und gleichzeitig die Klarheit, Übersichtlichkeit und Verständlichkeit der Ergebnisse zu wahren.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Analysen werden im Folgenden beschrieben, beginnend mit dem Rekrutierungsvorgang und der Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs. Die Soziodemographie inklusive Geschlecht, Alter, BMI, Fragebogenergebnisse (PHQ-9, GAD-7, MHLC) und Compliance der Untersuchungsgruppen zu T0 sind anschließend dargestellt. Daraufhin werden die Ergebnisse der Hypothesentestung systematisch berichtet.

3.1 Patientenkollektiv

Nach Beachtung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden n = 82 Probandinnen und Probanden in unsere Studie eingeschlossen. Der laufende Rekrutierungs- und Randomisierungsvorgang wurde mit der vollständig erforderten Teilnehmerzahl beendet und kann in *Abbildung 3* als Flussdiagramm genauer betrachtet werden. Die Teilnehmenden der OLP-Gruppe (n = 19) und der OLP+PB-Gruppe (n = 21) sind für die Fragestellungen dieser Arbeit nicht relevant und wurden hier aus dem Datensatz ausgeschlossen. Außerdem schied jeweils ein Proband der PB-Gruppe und der WL-Gruppe vor dem T1-Termin aus individuellen Gründen (selbstberichtete Verschlechterung des Krankheitszustands; weitere Teilnahme nicht gewünscht) aus (*drop-out*). Insgesamt werden in dieser Arbeit also die vollständigen Daten von n = 40 Probanden zu zwei Untersuchungsterminen ausgewertet (PB: n = 20; WL: n = 20). In unserem Patientenkollektiv finden sich insgesamt 21 Frauen (52,5%) und 19 Männer (47,5%). Alle Teilnehmer gaben die deutsche Staatsangehörigkeit und mindestens sehr gute Deutschkenntnisse an. Nur ein Teilnehmer gab ein anderes Geburtsland (Rumänien) als Deutschland an. Durchschnittlich waren die Teilnehmer zum Startzeitpunkt 47,7 ± 11,7 Jahre alt und hatten einen BMI von 28,2 ± 6,2 kg/m^2. Die Mehrzahl der Teilnehmenden ist verheiratet (72,5%) und besitzt die allgemeine Hochschulreife (47,5%) oder Fachhochschulreife (17,5%). Die meisten Teilnehmer sind vollzeit- (60,0 %) oder teilzeiterwerbstätig (22,5%). Dabei verdienen 77,5% monatlich mehr als 1501 EURO. Betrachtet man zudem die dokumentierte Compliance der PB-Gruppe, wurden durchschnittlich 89,9 ± 13,9% der vorgesehenen Atemübungen durchgeführt. Außerdem wurden die Probanden im Gesamtkollektiv mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 20,1 ± 7,9 Monaten nach selbstberichteter Erstinfektion untersucht. Insgesamt bestanden in allen untersuchten Bereichen keine signifikanten statistischen

Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. *Tabelle 1* beschreibt die Experimentalgruppen in Geschlecht, Alter, BMI, Compliance sowie die ausgewerteten Summenwerte der ausgefüllten Fragebögen zu T0. Dargestellt ist jeweils der Mittelwert ± eine Standardabweichung (M ± SD) oder der Prozentsatz der Teilnehmer sowie der χ^2- oder t-Wert mit jeweiligen p-Wert zur Testung der Gruppen, ermittelt durch statistische Analyse.

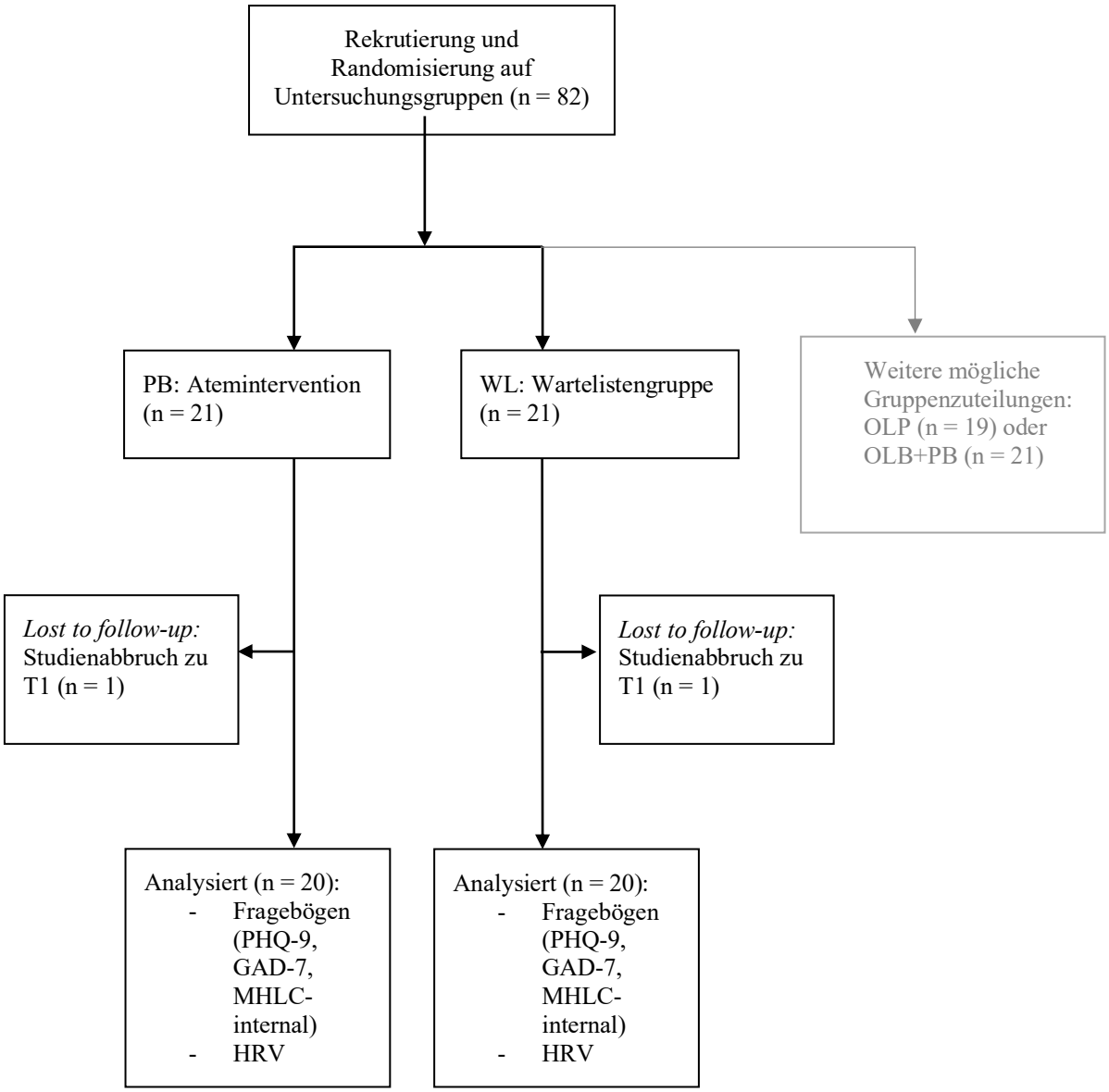


Abbildung 3: Randomisierung und Studiendesign; eigene Abbildung

PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; OLP = Open-label-Placebo-Gruppe; OLP+PB = Kombinationsgruppe; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7; MHLC-internal = Internale Subskala des Multidimensional Health Locus of Control; HRV = Herzratenvariabilität; n = Probandenanzahl; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

Tabelle 1: Deskription von Geschlecht, Alter, BMI, Compliance sowie der psychologischen Fragebogen (T0)

PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index (Gewicht in Kilogramm / (Größe in Meter)2); PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7; MHLC-internal = Internale Subskala des Multidimensional Health Locus of Control; t = unabhängiger t-Test; χ^2 = Chi-Quadrat-Test; jeweils n = 20 Probanden mit gültiger Messung zum Startzeitpunkt T0; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

Parameter	**PB-Gruppe (n = 20): M ± SD oder %**	**WL-Gruppe (n = 20): M ± SD oder %**	**Statistik (t-Test; chi²)**
Geschlecht			$\chi^2(1) = 0{,}902$; $p = 0{,}342$
männlich	40,0	55,0	
weiblich	60,0	45,0	
Alter (Jahre)	48,0 ± 13,5	47,3 ± 9,9	t (38) = 0,187; p = 0,853
BMI (kg/m²)	28,0 ± 5,9	28,5 ± 6,7	t (38) = -0,279; p = 0,782
Erkrankungsdauer (in Monaten; T0)	19,5 ± 8,6[a]	20,6 ± 7,4	t (36) = -0,429; p = 0,670
Compliance	89,9 ± 13,9[b]		
PHQ-9 (T0)	12,1 ± 6,5	9,5 ± 5,0	t (38) = 1,384; p = 0,174
GAD-7 (T0)	8,8 ± 5,4	6,4 ± 5,0	t (38) = 1,459; p = 0,153
MHLC-internal (T0)	18,5 ± 3,0	19,5 ± 2,8	t (38) = -1,144; p = 0,260

a Aufgrund von fehlenden Werten wurden Daten von n = 18 der betroffenen Gruppe in die Berechnung eingeschlossen.

b Aufgrund von fehlenden Werten wurden Daten von n = 19 der betroffenen Gruppe in die Berechnung eingeschlossen.

3.2 Ergebnisse der Fragestellungen

3.2.1 Verlauf depressiver Symptome

Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die PHQ-9-Summenwerte (M ± SD) zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 verglichen und mittels 2x2 ANOVA mit Messwiederholung analysiert. Die Mittelwerte der PHQ-9-Summenwerte bei T0 betrugen für die Behandlungsgruppe (PB) 12,1 ± 6,5 und für die Wartelistengruppe (WL) 9,5 ± 5,0. Bei T1 waren die Mittelwerte für PB 10,7 ± 7,2 und für WL 8,0 ± 4,9. Beide Gruppen wiesen also eine geringe Reduktion der gemittelten Summenwerte über den Untersuchungszeitraum auf, diese Veränderung ist jedoch im Gruppenvergleich nicht signifikant. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte keine signifikanten Unterschiede für einen Interaktionseffekt ($F(1,38) = 0,020$; $p = 0,887$) und für den Zwischensubjekteffekt ($F(1,38) = 2,079$; $p = 0,158$). Es konnte jedoch ein signifikanter Innersubjekteffekt ($F(1,38) = 7,392$; $p = 0,010$) für den Hauptfaktor Zeit festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 4* grafisch dargestellt.

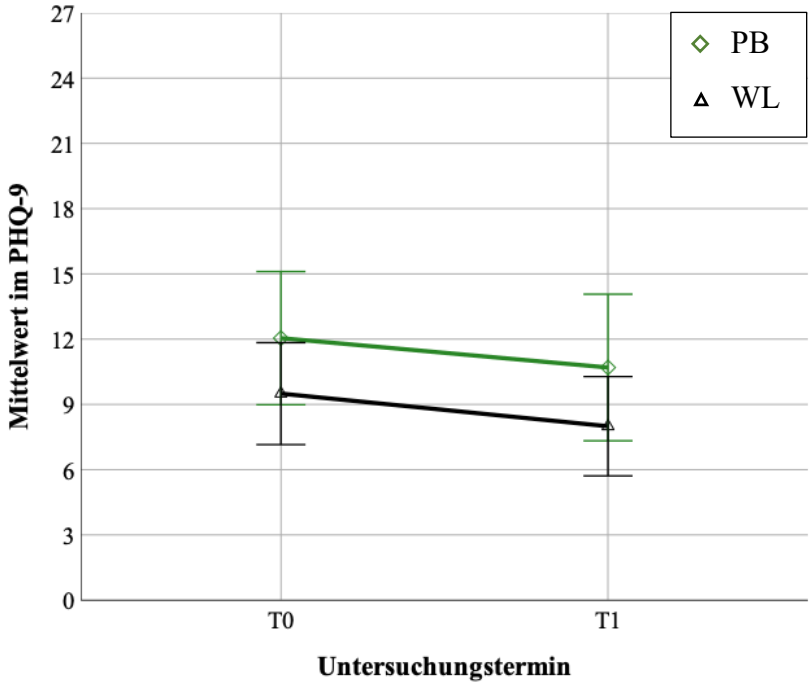


Abbildung 4: Veränderung der PHQ-9-Scores zwischen den Zeitpunkten T0 und T1; Mittelwerte der Gruppen mit Konfidenzintervall (95%); eigene Abbildung

PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

3.2.2 Verlauf ängstlicher Symptome

Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die GAD-7-Summenwerte (Mittelwerte ± SD) zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 verglichen und mittels einer 2x2 ANOVA mit Messwiederholung analysiert. Die Mittelwerte der GAD-7-Summenwerte bei T0 betrugen für die Behandlungsgruppe (PB) 8,8 ± 5,4 und für die Wartelistengruppe (WL) 6,4 ± 5,0. Bei T1 waren die Mittelwerte für PB 7,4 ± 5,6 und für WL 5,1 ± 4,8. Beide Gruppen wiesen also eine geringe Reduktion der gemittelten Summenwerte über den Untersuchungszeitraum auf, diese Veränderung ist jedoch im Gruppenvergleich nicht signifikant. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte keine Unterschiede für einen Interaktionseffekt ($F(1,38) = 0,027$; $p = 0,871$) und Zwischensubjekteffekt ($F(1,38) = 2,183$; $p = 0,148$), allerdings konnte ein signifikanter Innersubjekteffekt ($F(1,38) = 8,948$; $p = 0,005$) für den Hauptfaktor Zeit festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 5* grafisch dargestellt.

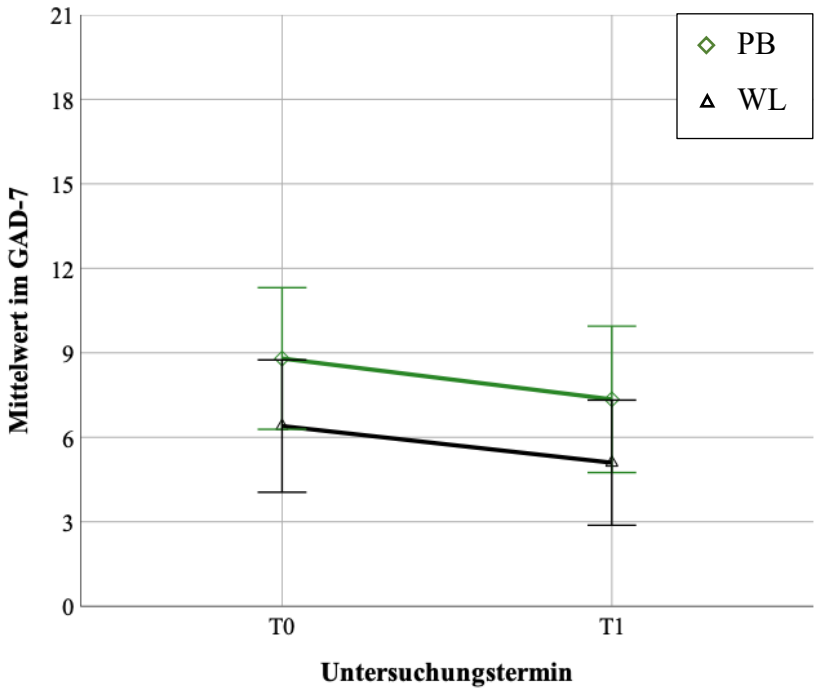


Abbildung 5: Veränderung der GAD-7-Scores zwischen den Zeitpunkten T0 und T1; Mittelwerte der Gruppen mit Konfidenzintervall (95%); eigene Abbildung

GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7; PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

3.2.3 Verlauf der internalen Kontrollüberzeugung

Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die MHLC-Summenwerte der internalen Subskala (M ± SD) zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 verglichen und mittels einer 2x2 ANOVA mit Messwiederholung analysiert. Die Mittelwerte der MHLC-Summenwerte bei T0 betrugen für die Behandlungsgruppe (PB) 18,5 ± 3,0 und für die Wartelistengruppe (WL) 19,5 ± 2,8. Bei T1 waren die Mittelwerte für PB 18,6 ± 4,1 und für WL 19,5 ± 2,7. Beide Gruppen wiesen also geringe Veränderungen der gemittelten Summenwerte über den Untersuchungszeitraum auf, diese Veränderungen sind jedoch im Gruppenvergleich nicht signifikant. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte keine Unterschiede für einen Interaktionseffekt ($F(1,38) = 0,042$; $p = 0,839$), Zwischensubjekteffekt ($F(1,38) = 1,054$; $p = 0,311$) und Innersubjekteffekt ($F(1,38) = 0,005$; $p = 0,946$). Die Ergebnisse sind in *Abbildung 6* grafisch dargestellt.

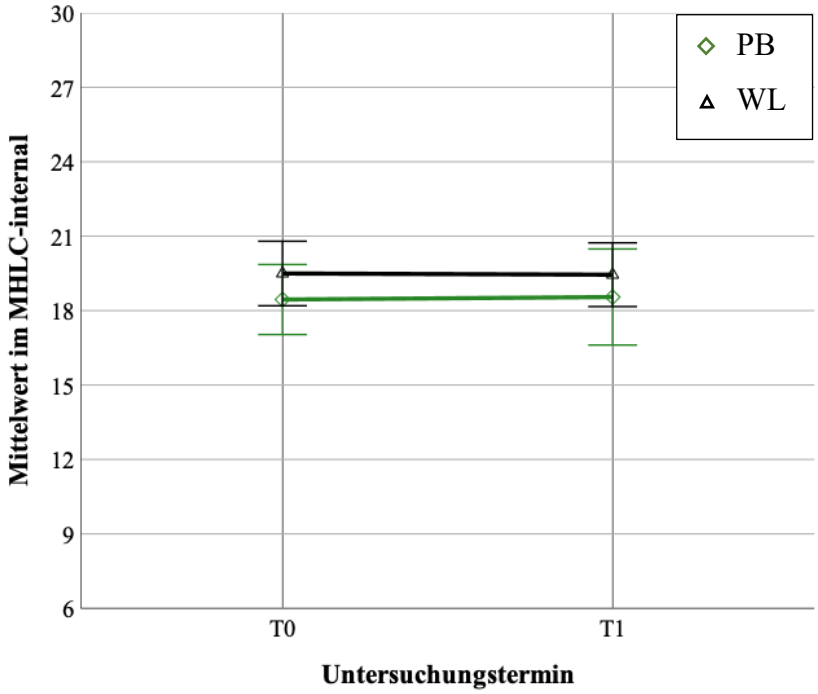


Abbildung 6: Veränderung der MHLC-internal-Scores zwischen den Zeitpunkten T0 und T1; Mittelwerte der Gruppen mit Konfidenzintervall (95%); eigene Abbildung
MHLC-internal = Internale Subskala des Multidimensional health locus of control; PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

3.2.4 Verlauf der Herzratenvariabilität

Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die Ergebnisse der HRV-Messung (M ± SD) zwischen den Gruppen zu T0 und T1 verglichen und mittels 2x2 ANOVA mit Messwiederholung geprüft. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der HRV- und Blutdruck-Messung

PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; mean RR = mittlerer RR-Abstand; SDNN = standard deviation of N-N-intervals; RMSSD = root mean square of successive differences; TOTAL= total spectral power; LF = low frequency power domain; HF = high frequency power domain; RR syst. (in mmHg) = systolischer Blutdruck; RR dia. (in mmHg) = diastolischer Blutdruck; jeweils n = 20 Probanden mit gültiger Messung zu T0 und T1 (Messzeitpunkte); Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

Parameter	**PB (n = 20): M ± SD**		**WL (n = 20): M ± SD**		**Statistik (2x2 ANOVA mit Messwiederholung)**
Messzeitpunkt	T0	T1	T0	T1	
log(mean RR)	2,93 ± 0,05	2,92 ± 0,06	2,90 ± 0,08	2,91 ± 0,08	F(1,38) = 0,976; p = 0,329
log(SDNN)	1,45 ± 0,23	1,42 ± 0,28	1,40 ± 0,34	1,39 ± 0,30	F(1,38) = 0,151; p = 0,700
log(RMSSD)	1,33 ± 0,25	1,28 ± 0,29	1,27 ± 0,34	1,24 ± 0,33	F(1,38) = 0,193; p = 0,663
log(TOTAL)	2,87 ± 0,48	2,81 ± 0,57	2,76 ± 0,68	2,75 ± 0,60	F(1,38) = 0,184; p = 0,671
log(LF)	2,62 ± 0,54	2,59 ± 0,64	2,56 ± 0,75	2,57 ± 0,64	F(1,38) = 0,078; p = 0,781
log(HF)	2,23 ± 0,52	2,15 ± 0,55	2,07 ± 0,65	1,99 ± 0,63	F(1,38) = 0,001; p = 0,972
RR syst. (mmHg)	130,38 ± 16,44	126,75 ± 14,67	129,93 ± 17,66	130,45 ± 19,75	F(1,38) = 1,850; p = 0,182
RR dia. (mmHg)	86,70 ± 11,27	83,00 ± 9,91	86,15 ± 11,28	85,60 ± 9,21	F(1,38) = 2,181; p = 0,148

3.2.5 Explorative Prädiktorenanalyse

Zur Untersuchung möglicher Prädiktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Δlog(SDNN), Δlog(RMSSD)) für Veränderungen in den psychologischen Fragebögen (ΔPHQ-9, ΔGAD-7, ΔMHLC-internal) wurden erst Korrelationen zwischen den untersuchten Variablen berechnet, dann explorative Regressionsanalysen durchgeführt. Die relativen Anteile der Responder sowie der Wertebereich der Verbesserung (Mittelwerte, Minima und Maxima) sind in Tabelle 3 ersichtlich. Der Chi-Quadrat-Test auf Gruppenzusammenhänge erfolgte auf Basis der binären Responder-Kodierung (1 = Verbesserung, 0 = keine Verbesserung).

Tabelle 3: Responder-Raten (%) und Mittelwerte der Veränderung (Minimum – Maximum) in den psychologischen Fragebögen und HRV-Parametern nach Gruppen

PB = Paced-breathing-Interventionsgruppe; WL = Wartelistengruppe; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7; MHLC-internal = Internale Subskala des Multidimensional Health Locus of Control; SDNN = standard deviation of N-N-intervals; RMSSD = root mean square of successive differences; M = Mittelwert; min = Minimum; max= Maximum; χ^2 = Chi-Quadrat-Test auf Basis der binären Responder-Kodierung (1 = Verbesserung, 0 = keine Verbesserung).; jeweils n = 20 Probanden mit gültigen Differenzwerten; Daten der untersuchten PCS-Probanden der Universitätsklinik Ulm, 2022-2024

Parameter	PB (n = 20): Responder (%); M (min – max)	WL (n =20): Responder (%); M (min – max)	Statistik (chi^2)
Δ PHQ-9	50,0; -1,35 (-10 – 5)	65,0; -1,50 (-8 – 2)	$\chi^2(1) = 0{,}921$; $p = 0{,}337$
Δ GAD-7	65,0; -1,45 (-11 – 3)	60,0; -1,30 (-10 – 2)	$\chi^2(1) = 0{,}107$; $p = 0{,}744$
Δ MHLC-internal	35,0; 0,10 (-4 – 4)	35,0; -0,05 (-5 – 4)	$\chi^2(1) = 0{,}000$; $p = 1{,}000$
Δ log(SDNN)	45,0; -0,03 (-0,33 – 0,33)	45,0; -0,01 (-0,29 – 0,20)	$\chi^2(1) = 0{,}400$; $p = 0{,}527$
Δ log(RMSSD)	45,0; -0,05 (-0,34 – 0,34)	50,0; -0,03 (-0,21 – 0,24)	$\chi^2(1) = 0{,}100$; $p = 0{,}752$

In der PB-Gruppe zeigten sich dabei positive Zusammenhänge zwischen ΔPHQ-9 und ΔGAD-7 (r = 0,592; p = 0,006), ΔGAD-7 und ΔRMSSD (r = 0,448; p = 0,047) sowie zwischen ΔSDNN und ΔRMSSD (r = 0,927; p < 0,001). Die WL-Gruppe wies ebenfalls positive Zusammenhänge zwischen ΔPHQ-9 und ΔGAD-7 (r = 0,466; p = 0,038) sowie zwischen ΔSDNN und ΔRMSSD (r = 0,845; p < 0,001) auf. Darüber hinaus konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Geschlecht und ΔGAD-7 (r = -0,494; p = 0,027) aufgezeigt werden.

In der PB-Gruppe ergab die folgende Regressionsanalyse für ΔPHQ-9 kein signifikantes Modell (R^2 = 0,062, F(5, 14) = 0,185, p = 0,964). Auch für ΔGAD-7 zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (R^2 = 0,385, F(5, 14) = 1,750, p = 0,188). Dies gilt ebenfalls für ΔMHLC-internal ((R^2 = 0,121, F(5, 14) = 0,386, p = 0,850).

Betrachtet man WL-Gruppe, ergaben die Regressionsanalysen ebenso keine signifikanten Modelle (ΔPHQ-9: R^2 = 0,410, F(5, 14) = 1,949, p = 0.149; ΔGAD-7: R^2 = 0,319, F(5, 14) = 1,314, p = 0,314; ΔMHLC-internal: R^2 = 0,137, F(5, 14) = 0,446, p = 0,809).

Da die Compliance nur in der PB-Gruppe erhoben wurde und ein Wert fehlte, wurde sie explorativ in einer separaten Regressionsanalyse (n = 19) berücksichtigt. Auch diese Analyse zeigte keine signifikanten Effekte (alle p > 0,05).

Insgesamt konnten keine signifikanten prädiktiven Zusammenhänge zwischen den einbezogenen Prädiktoren und den abhängigen Variablen festgestellt werden. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung einzelner Regressionskoeffizienten verzichtet.

4 Diskussion

Gegenstand der folgenden Kapitel ist die Zusammenfassung und Diskussion der präsentierten statistischen Ergebnisse sowie deren Einbettung in den aktuellen Stand der Forschung. Die formulierten Hypothesen werden dabei in ihrem methodischen und inhaltlichen Zusammenhang beleuchtet und debattiert. Darüber hinaus werden Stärken und Schwächen der vorliegenden PoCo-OPA-Studie kritisch thematisiert. Aus der Analyse wird schließlich abgeleitet, wie PB in die klinische Praxis in der Behandlung des PCS eingeordnet werden kann. Ein Ausblick auf zukünftige Forschung wird gegeben.

4.1 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (PB und WL) bestanden zum Ausgangszeitpunkt (T0) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich soziodemographischer Merkmale. Im Rahmen der Hypothesenprüfung ergab die Varianzanalyse, dass die untersuchte Intervention keine signifikanten Effekte auf die Ausprägungen von Depressivität, Angstsymptomen sowie der internalen Kontrollüberzeugung der Teilnehmenden hatte. Auch im Gruppenvergleich der erfassten HRV-Parameter während der fünfminütigen Ruhemessung präsentierten sich keine signifikanten Veränderungen. Lediglich für den Innersubjektfaktor Zeit konnten signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden (Depressivität: $F(1,38) = 7{,}392$; $p = 0{,}010$; Angstsymptome: $F(1,38) = 8{,}948$; $p = 0{,}005$). Dies deutet auf eine allgemeine Verbesserung im zeitlichen Verlauf hin, die möglicherweise auf externe Einflüsse oder natürliche Verläufe zurückzuführen ist und nicht zwingend im Zusammenhang mit der Intervention steht.

Die Korrelationsanalyse der untersuchten Variablen ergab innerhalb beider Gruppen teils signifikante Zusammenhänge, beispielsweise zwischen ΔPHQ-9 und ΔGAD-7 (PB, WL) und zwischen ΔSDNN und ΔRMSSD (PB, WL). Im Rahmen explorativer Regressionsanalysen konnten jedoch weder für die PB- noch für die WL-Gruppe signifikante prädiktive Modelle identifiziert werden. Auch die Regressionsanalyse hinsichtlich der Compliance in der PB-Gruppe zeigte keine signifikanten Effekte.

4.2 Diskussion der Hypothesen

4.2.1 Hypothese 1: Depressivität

Mit den PHQ-9-Summenwerten 12,1 ± 6,5 (PB) und 9,5 ± 5,0 (WL) wiesen die Studienteilnehmenden zu T0 eine durchschnittlich milde bis leichtgradige depressive Symptomatik auf [73]. Die deutsche Normalbevölkerung zeigte zum Vergleich einen durchschnittlichen Depressivitätssummenwert von 3,6 ± 4,08 (minimale depressive Symptome), während Patienten mit Major Depression gewöhnlich einen Durchschnittswert über 15 (mittelschwere bis schwere depressive Symptome) präsentierten [73]. Zwar wiesen Teilnehmende in unserer Studie zu T1 einen durchschnittlich leicht geringeren PHQ-9-Summenwert auf, die Resultate der Interventionsgruppe waren jedoch nicht signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Nachdem der PHQ-9 eine gute Änderungssensitivität besitzt und in der klinischen Forschung valide zur Messung von Interventionseffekten zu Rate gezogen werden kann, wurde der Fragebogen auch in dieser Studie genutzt [89].
Zur Einordnung der hier bestimmten Symptomschwere wurden Studien herangezogen, in denen der PHQ-9 zur Klassifizierung depressiver Symptome ebenfalls verwendet wurde [85, 132]. Studien, in denen depressive Symptome mittels anderer Messinstrumente untersucht wurden, werden nicht oder nur untergeordnet berücksichtigt. Ebenfalls können die Methodik und Ergebnisse bisher publizierter Therapiestudien [31, 39, 78] diskutiert werden, in denen Biofeedbackmethoden wie Ateminterventionen im Kontext des PCS untersucht wurden.
Lier et al. (2022) untersuchten eine deutsche PCS-Kohorte (n = 105) ähnlicher Alters-, Geschlechts- und BMI-Struktur, um diese auf psychiatrische Symptome zu screenen. In der Gesamtschau wurde ein vergleichbarer PHQ-9-Score von 10,5 (Interquartilsabstand: 8-14) bestimmt [85]. Sauer et al. (2024) errechneten bei einer größeren amerikanischen Kohorte (n = 455) einen PHQ-9-Summenwert von 7,94 ± 6,10 [132]. Auch dies entspricht nach Auswertungsschema des Fragebogens einer milden Symptomschwere; ähnlich wie bei unserer deutschen Kohorte. Dies bestätigt sich auch durch die Metanalyse von Renaud-Charest et al. (2021), die auch Studien mit anderen Depressionsfragebögen (wie HADS-D, Beck-Depressions-Inventar) berücksichtigten. PCS-Betroffene zeigten dort eine generell höhere Prävalenz von depressiven Symptomen, allerdings wiesen nur 3 – 12 % der Betroffenen eine schwere oder klinisch relevante Depression auf [122]. Der Durchschnitt der Betroffenen scheint nach diesen Ergebnissen also eher milde bis leichtgradige Symptome aufzuweisen.

PB wurde bisher nur in wenigen Interventionsstudien zum PCS untersucht, insbesondere im Zusammenhang mit depressiven Symptomen. Die bisherigen Ergebnisse wurden vorzugsweise explorativ, an kleinen Fallzahlen, ohne den Vergleich mit einer Kontrollgruppe und unter Berücksichtigung einiger Störvariablen bestimmt.

Emerson et al. (2024) ließen eine kleine Kohorte (n = 20) über einen sechswöchigen Zeitraum Biofeedbacktraining ausführen [39]. Unter Messung von HRV und Körpertemperatur verrichteten die Probanden zweimal tägliches PB und wurden in mehreren Online-Sitzungen genauer dazu instruiert. Die PB-Übungen wurden jeweils über einen Übungszeitraum von zehn Minuten durchgeführt und mittels einer Smartphone-App angeleitet. Vergleichbar mit den Daten unserer Studie waren die Teilnehmenden längerfristig am PCS erkrankt (16,8 ± 8,8 Monate). Nach sechs Wochen wies der Durchschnitt der Probanden einen signifikant geringeren PHQ-9-Score vor. Dieser reduzierte sich im Studienzeitraum von 10,5 ± 5,6 auf 7,5 ± 4,9 ($t(19) = 2.99$, $p = 0.008$) [39]. Die Autoren bestimmten ebenfalls den PHQ-9-Summenwert zu einem Follow-up-Zeitpunkt drei Monate später, zu dem die Teilnehmenden weiterhin geringere depressive Symptome (PHQ-9-Score: 6,5 ± 5,2) aufwiesen [39].

Es ist jedoch zu ergänzen, dass in dieser Untersuchung der Gruppenvergleich mit einer Kontrollgruppe fehlte sowie einige Teilnehmer zusätzlich an anderen Heilverfahrenen wie Psychotherapie und Akupunktur teilnahmen, was Vermischungseffekte bedingen kann. Wie in unserer Untersuchung diente das Biofeedbacktraining darüber hinaus lediglich als therapeutisches add-on. Unklar ist, ob die Teilnehmenden weiterhin PB und Biofeedbacktraining nach eigener Verantwortung durchführten, sowie ebenfalls, welchen Einfluss der Faktor Zeit auf die Symptomschwere hat [39].

Möglich ist so, dass die meisten COVID-19-Überlebenden innerhalb eines Jahres eine Verbesserung ihrer postviralen Symptome erleben [42, 56]**.** Auch in unserer Studie zeigte sich die Variable Zeit als signifikanter Hauptfaktor ($F(1,38) = 8,948$; $p = 0,005$). Dieser erlaubt zwar die Aussage, dass sich die Probanden in Hinsicht auf ihre Depressivität über den Studienzeitraum verbesserten, jedoch kann daraus kein ursächlicher Effekt abgeleitet werden. Möglich ist die Vermischung mit Placeboeffekten und Störvariablen (siehe Kapitel *4.3 Stärken und Schwächen*).

Im Gegensatz zum allgemeinen Verbesserungstrend ließ sich nach Premraj et al. (2022) sogar eine zunehmende Prävalenz depressiver Symptome im mittel- bis langfristigen Verlauf beobachten [119]. Eine mögliche These für diese Verschlechterung ist die neurobiologische

Persistenz des Virus, die damit verlängerte Neuroinflammation und die psychosozialen Folgen der chronischen Erkrankung [119].

Corrado et al. (2024) untersuchten in einer Machbarkeitsstudie ebenfalls die Wirksamkeit von HRV-gekoppelten PB an einer kleinen englischen Kohorte (HEARTLOC-Studie; n = 15) [31]. Mögliche depressive Symptome der Teilnehmenden wurden nicht spezifisch miterfasst, sondern nur der generalisierte Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L bestimmt. Dieser beinhaltet zwar auch das Item Depression/Angst, dieses macht aber nur eines von fünf Items des Fragebogens aus. Insgesamt wiesen die Probanden nach dem vierwöchigen Zeitraum einen geringeren EQ-5D-5L-Score ($p = 0{,}008$; Cohen´s $d = 0{,}6$) auf; genaue Rückschlüsse auf die depressive Symptomatik der Teilnehmenden sind jedoch in diesem Fall erschwert [31]. Darüber hinaus ist der EQ-5D-5L länderspezifisch, so dass je nach Herkunftsland unterschiedliche Indexwerte berechnet werden.

Schließlich untersuchten Kupferschmitt et al. (2023) eine deutsche PCS-Stichprobe in stationärer Rehabilitation (n = 80). Sie bestimmten in ihrer Kohorte zu Beginn einen PHQ-9-Wert von 15,15 ± 5,11 [78]. Nach fünf Wochen Rehabilitationsmaßnahmen (mit unter anderem kognitivem Training, aerobem-körperlichem Training, Psychotherapie) wiesen die Probanden einen signifikant niedrigeren Summenwert von 8,80 ± 4,61 auf. Die Studienteilnehmenden führten dabei im Studienverlauf individuell auch Entspannungsmaßnahmen und Atemtraining aus, deren genauer Umfang ist jedoch unklar. Ebenso wies die Studie ein intensives, stationäres Rehabilitationsprogramm auf und beinhaltete Patienten mit höherer Symptomlast, so dass von einer anderen Ausgangslage ausgegangen werden kann. Dennoch sind die Ergebnisse von Kupferschmitt et al. (2023) bedeutsam: Durch die erprobte multimodale psychosomatische Behandlung inklusive Atemtraining konnten moderat-schwere depressive Symptome auf ein durchschnittlich mildes Symptomniveau reduziert werden [78].

4.2.2 Hypothese 2: Angstsymptome

Mit den GAD-7-Summenwerten 8,8 ± 5,4 (PB) und 6,4 ± 5,0 (WL) wiesen die Teilnehmenden dieser Studie zu T0 eine durchschnittlich milde ängstliche Symptomatik auf [73]. Zur Einordnung der Symptomschwere unserer Ergebnisse besitzt nach Löwe et al. (2004) die deutsche Normalbevölkerung einen Durchschnittssummenwert von 2,95 ± 3,41 (minimale ängstliche Symptome), während Patienten mit generalisierter Angststörung einen Durchschnittswert über 14 (mittelschwere bis schwere depressive Symptome) präsentieren

[74, 89]. Nachdem der GAD-7 eine gute Änderungssensitivität besitzt, eine hohe testdiagnostische Güte aufweist, Auskunft über die Schwere der Symptomatik gibt und in der klinischen Forschung valide zur Messung von Interventionseffekten zu Rate gezogen werden kann, wurde der Fragebogen auch in dieser Studie genutzt [142].

Äquivalent zur Untersuchung depressiver Symptome mittels des PHQ-9 wurden in der bisherigen Literatur Angstsymptome bei PCS-Betroffenen nur geringfügig mittels des GAD-7 bestimmt. Zur Einordnung beziehungsweise zur anschließenden Diskussion der Interventionsergebnisse wurden bisher vorliegende Veröffentlichungen herangezogen:

Sauer et al. (2024) bestimmten in ihrer Kohorte (n = 455) einen GAD-7-Summenwert von 6,30 ± 5,97 [132]. Dies entspricht etwa der in dieser Studie bestimmten Symptomschwere. Emerson et al. (2024) identifizierten vor durchgeführter Biofeedback-Intervention einen höheren GAD-7-Score, nämlich 9,0 ± 5,6 [39]. Ähnlich der depressiven Symptomatik ist also von einer eher mild ausgeprägten Symptomschwere ängstlicher Symptome beim Durchschnitt der PCS-Betroffenen auszugehen. Hinweise dafür finden sich auch in einer Studie von Dong et al. (2021): 39,6% der aller COVID-19-Überlebenden zeigten ängstliche Symptome; bezieht man sich dabei aber auf moderate bis schwere Symptome waren aber nur 16,6% betroffen [37]. Offen bleibt bei Dong et al. (2021), wie viele der betrachteten COVID-19-Überlebenden zeitlich unter einem PCS leiden, da der Untersuchungszeitpunkt nach Infektion nicht von den Autoren angegeben wurde [37].

Fernerhin zeigte die in unserer Studie präsentierte Atemintervention im Gruppenvergleich trotz korrekter Durchführung keinen signifikanten Effekt auf die ängstliche Symptomatik der Probanden. Zwar wiesen alle Teilnehmenden zu T1 einen leicht geringeren GAD-7-Summenwert auf, die Resultate der Interventionsgruppe waren jedoch nicht signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz dazu steht die bereits erwähnte Therapiestudie von Emerson et al. (2024), in welcher der durchschnittliche GAD-7-Wert durch Ateminterventionen von 9,0 ± 5,6 auf 5,3 ± 4,1 signifikant ($t(19) = 3,18$; $p = 0,005$) gesenkt wurde. Zum Follow-up-Zeitpunkt drei Monate später beobachteten Emerson et al. (2024) zudem einen weiter reduzierten GAD-7-Score von 4,1 ± 4,7. Dies gibt zwar generelle Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von PB bei postviralen ängstlichen Symptomen, ist jedoch durch mehrere Faktoren einzuschränken. Die Teilnehmerzahl dieser Studie stellte sich als gering dar (n = 16), zudem fehlte eine Kontrollgruppe. Unklar war überdies, wie die Teilnehmenden die Zeit bis zum Nachbeobachtungstermin verbracht haben, also ob und wie weiterhin PB und Biofeedbacktraining nach eigener Verantwortung durchgeführt wurden [39]. Wie bei der

Diskussion der ersten Hypothese erwähnt, ist bei der Betrachtung der Interventionsstudie von Emerson et al. (2024) auch unsicher, welche Rolle andere Störvariablen wie die Heilung über Zeit und Placeboeffekte durch die Studienteilnahme auf die Symptomschwere hatten. Auch in unserer Studie konnte für den Hauptfaktor Zeit ein signifikanter Effekt ($F(1,38) = 8{,}948$; $p = 0{,}005$) errechnet werden. So wird zwar die Aussage erlaubt, dass sich die ängstliche Symptomatik der Probanden über den Studienzeitraum verbesserte, nicht jedoch die genaue Ursache hierfür. Auch hierfür steht die Datenlage unklar: Während sich nach Fumagalli et al. (2022) COVID-19-Überlebende generell innerhalb eines Jahres in ihren Angstsymptomen verbessern, scheinen PCS-Betroffenen nach Premraj et al. (2022) gar spezifisch in der Prävalenz ängstlicher Symptome mittel- bis langfristig zuzunehmen [119]. Dadurch sind diese Ergebnisse erschwert zu generalisieren.

Zur weiteren Ergänzung können die Resultate der Machbarkeitsstudie von Corrado et al. (2024) betrachtet werden, wo eine signifikante Besserung des EQ-5D-5L-Summenwert gemessen wurde [31]. Der EQ-5D-5L umfasst auch Angst als Symptom und wurde in dieser Studie durch langsam-kontrolliertes Atmen gebessert. Möglicherweise ist in dieser Studie also ebenfalls von einer Verbesserung ängstlicher Symptome durch PB auszugehen; konkrete Rückschlüsse beziehungsweise der Vergleich mit den hier erhobenen Ergebnissen können dadurch jedoch nicht getroffen werden.

4.2.3 Hypothese 3: Internale Kontrollüberzeugung

Nachdem auf der internalen MHLC-Skala ein möglicher Gesamtwert zwischen 6 (geringste internale Kontrollüberzeugung) und 30 (höchste internale Kontrollüberzeugung) erreicht werden kann, liegen beide Untersuchungsgruppen zu T0 mit durchschnittlichen Summenwerten von $18{,}5 \pm 3{,}0$ (PB) und $19{,}5 \pm 2{,}8$ (WL) im mittleren Bereich der Subskala. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch ME/CFS- und Fibromyalgie-Patienten in einer Studie von Mckay et al. (2021), die ebenfalls Werte um den Medianbereich der Skala erreichten [98].

Die Ergebnisse einer qualitativen Studie von Skilbeck et al. (2023) legen in diesem Kontext die große Bedeutung hoher gesundheitlicher Kontrollüberzeugung für den individuellen Krankheitsverlauf von PCS-Betroffenen dar [138]. Im komplexen biopsychosozialen Gefüge der Krankheit ist es bedeutsam, dass Betroffene Kontrolle und Verantwortung für die eigene Gesundung übernehmen [138]. Es ist bekannt, dass hohe Werte im internalen locus of control ein begünstigender Faktor für mentale Gesundheit und Lebenszufriedenheit

sind sowie eine Grundlage für hohe Selbstkontrolle, Selbstwirksamkeit und die daraus zu schöpfenden positiven Auswirkungen für die eigene Gesundheit bilden können [20, 21, 159]. Nach Wallston (1978) ist es gar wünschenswert, selbstverantwortliche Patienten mit internalen Gesundheitskompetenzen zu trainieren [159]. In unserer Studie sollte demnach untersucht werden, inwiefern sich das selbstbezogene Gesundheitsverhalten PCS-Betroffener durch einfache, regelmäßige Ateminterventionen verändern lässt. Dennoch zeigte sich trotz gewissenhafter Anwendung keine signifikante Veränderung der internalen Kontrollüberzeugung postinterventionell.

Fraglich ist zuerst, inwiefern der locus of control überhaupt veränderlich ist und nicht dahingehend eher als stabile Persönlichkeitseigenschaft (*trait*) gesehen werden sollte [55, 167]. Bei depressiven und ängstlichen Patienten scheint der locus of control eine moderate bis starke Stabilität aufzuweisen, was Hovenkamp-Hermelink et al. (2019) in einer longitudinalen Studie über einen Untersuchungszeitraum von neun Jahren bestätigten [55]. Die Kontrollüberzeugung der Teilnehmenden wies eine vergleichbare Stabilität auf (r = 0,62, [55]) wie der Persönlichkeitskomponent Neurotizismus in anderen Studien (r= 0,61, [64]). Auf der anderen Seite sind in der Literatur ebenso Veränderungen der Kontrollüberzeugung durch relevante Lebensereignisse berichtet. In einer Studie von Nowicki et al. (2018) entwickelten Frauen im Verlauf von Schwanger- und Mutterschaft einen höheren internalen locus of control, während ihre Partner eine tendenziell höhere externale Kontrollüberzeugung aufwiesen [111]. Auch existieren Untersuchungen, in denen durch Interventionen wie kognitive Verhaltenstherapie oder kognitives Training zumindest mittelfristig die internale Kontrollüberzeugung der Probanden gesteigert werden konnte [99, 168].

Nach unserem Stand wurden keine Studien identifiziert, in denen die gesundheitlichen Kontrollüberzeugungen von PCS-Patienten untersucht wurden, insbesondere mittels MHLC oder im Verlauf einer Intervention. Die Vergleichbarkeit mit existierenden Ergebnissen ist damit nur gering gegeben.

Emerson et al. (2024) untersuchten beispielweise in ihrer Interventionsstudie, ob HRV-Biofeedbacktraining mittels Atemübungen Einfluss auf die Selbstwirksamkeit der Probanden hatte [39]. Dieses mit internaler Kontrollüberzeugung verwandte Konstrukt wurde mittels des *The Self-Efficacy for Managing Chronic Disease 6-item Scale* gemessen. Auch dort erzielten die Probanden ein durchschnittliches Ergebnis (baseline = 5,0 ± 2,5). Zwar erfuhr der Durchschnitt eine leichte Verbesserung auf der Skala, ein signifikanter Effekt zeigte sich in dieser Studie jedoch ebenfalls nicht [39].

Zusammenfassend lässt sich aktuell die Unklarheit innerhalb dieser Thematik betonen. Eine hohe internale Kontrollüberzeugung scheint für PCS-Betroffene wünschenswert; außerdem scheinen in der Theorie Biofeedbackmethoden ein Zugang zu derartigen kognitiven Veränderungsprozessen wie erhöhter Selbstkontrolle zu sein. Dennoch ist weitere Investigation zur richtigen und erfolgreichen Anwendung von Biofeedbackmethoden erforderlich. Fraglich bleibt, ob und inwiefern sich der locus of control von PCS-Betroffenen nachhaltig und langfristig verändern lässt, dass die Betroffenen in ihrem Krankheitsgeschehen profitieren.

4.2.4 Hypothese 4: Herzratenvariabilität

Trotz sorgfältiger Durchführung konnten keine signifikanten Effekte der Atemintervention auf die generelle HRV gemessen werden, was auf eine fehlende Wirksamkeit oder mögliche methodische Limitationen hindeutet. Probanden, die regelmäßiges PB über einen Monat hinweg ausübten, wiesen in unserer Studie also keine erhöhte kardiale Regulationsfähigkeit auf als Probanden der Kontrollgruppe, die im Studienzeitraum kein PB durchführten.
Im Vergleich dazu zeigten Daten von Sánchez-Solís et al. (2023), dass PB auch bei COVID-19-Überlebenden einen mindestens kurzfristig messbaren Einfluss auf die HRV haben kann [131]. So wiesen in dieser Studie eine erhöhte SDNN und RMSSD-Werte auf eine erhöhte parasympathische Aktivität und Variabilität während des langsamen, geführten Atmens hin [131]. Ergänzend deuten die Ergebnisse von Mauro et al. (2024) darauf, dass die Veränderungen vagal-vermittelter HRV-Parameter (wie RMSSD) bei PCS-Erkrankten, bei nichtinfizierten Personen und bei genesenen Personen nach COVID-19-Infektion modifizierbar sind [95]. PCS-Erkrankte reagierten in dieser Studie mit einer nahezu physiologischen Antwort auf die vagale Stimulation durch PB [95].
Interessant und weitestgehend ungeklärt ist darüber hinaus die Frage, inwiefern PB über einen mittel- bis langfristigen Zeitraum Effekt auf HRV und andere vagal-vermittelte Regulationssysteme hat. Insbesondere in Bezug auf Patienten mit PCS ist diese Frage noch weitestgehend ungeklärt, was die Einordnung unserer Ergebnisse erschwert.
Während sich bei unserer Studie in der Varianzanalyse kein Effekt zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (z.B. log(RMSSD): $F(1,38) = 0{,}151$; $p = 0{,}700$) zeigte, konnte bei Corrado et al. (2024) eine Steigerung parasympathischer HRV-Aktivität vermerkt werden [31]. Dies zeigt sich gemessen am signifikanten Anstieg der RMSSD ($p = 0{,}048$), auch wenn die Effektstärke mit einem Cohen´s $d = 0{,}27$ eher gering ist. Ferner ist wie bereits erwähnt

die hier verglichene Studie von Corrado et al. (2024) mit einigen Limitationen sehen; beispielweise existierte keine Kontrollgruppe, es wurde keine anderen HRV-Parameter als die RMSSD gemessen und auf einflussreiche Störvariablen nicht kontrolliert [31].

Bedeutsam ist auch der Vergleich mit den Studienergebnissen einer PCS-Stichprobe höheren Alters (60-82 Jahre alt) von Promsrisuk et al. (2025) [120]. Die in jener Studie reduzierten Blutdruckwerte sowie die erhöhte SDNN, RMSSD und HF und erniedrigte LF und LF/HF-ratio konnten in unseren Ergebnissen nicht beobachtet werden, es bestehen jedoch methodische Unterschiede zwischen beiden Untersuchungen [120]. Abgesehen vom höheren Durchschnittsalter der Teilnehmenden lässt sich vor allem die höhere Übungsintensität hervorheben, so dass gerade an dieser Stelle der Vergleich zur Ermittlung eines Dosis-Wirkungsverhältnis interessant ist. Die n = 30 Probanden der Interventionsgruppe bei Promsrisuk et al. (2025) übten jeweils 30 Minuten PB an fünf Tagen pro Woche, wobei eine hohe Compliance von 97,42% erreicht wurde [120]. Auch die n = 13 Probanden von Corrado et al. (2024) führten eine vergleichbare Atemübung zweimal täglich für vier Wochen aus und erreichten dabei eine gemessene Compliance von 92% [31]. Die Compliance beider betrachteten Studien ist damit jeweils mit der unserer Studie von 89,9 ± 13,9% vergleichbar. Dennoch war in beiden Studien die insgesamt durchgeführte Menge an PB-Übungen wesentlich höher. Dies wirft die Frage nach einer Mindestdosis auf, um messbare und ebenso klinisch relevante Effekte zu erzielen.

In einer randomisiert-kontrollierten Untersuchung von Balint et al. (2022) wurden die Effekte von PB auf den IL-6-Spiegel gemessen [10]. Hospitalisierte Patienten mit akuter COVID-19-Pneumonie (n = 23) führten dreimal täglich PB für 20 Minuten durch und profitierten von reduzierten IL-6-Werten (Cohen´s $f^2 = 0.11$, $p = 0.040$) [10]. Auch wenn die Effektgröße klein ist, ist dennoch von einem Erfolg durch vagale Modifikation auf das Entzündungssystem zu sprechen. Aufschlussreich ist ebenso, dass diese Patienten das fünffache der in unserer Studie gewählten Dosis (täglich 60 min vs. 12 min) an PB durchführten, was die Frage stellt, ob die von uns gewählte Dosis zu gering ist, um Effekte auf das ANS zu messen. Dennoch ist hier zu betrachten, dass die Ausgangssituation von Akutpatienten mit COVID-19-Pneumonie anders ist als die der chronisch erkrankten PCS-Patienten. Die Probanden bei Balint et al. (2022) befanden sich in einer lebensbedrohlichen Situation in Isolation im Krankenhaus; durch die mit der Pneumonie häufig einhergehende Atemnot und die schwere Allgemeinlage ist von einer hohen Motivation auszugehen, aufwendigere Therapieübungen durchzuführen [10]. Dahingegen leiden PCS-Patienten unter einem hohen Grad an langandauernder Erschöpfung und PEM, sodass es fraglich wäre,

ihnen eine intensivere Dosis zuzumuten. Möglicherweise ist also davon auszugehen, dass der von uns gewählte Umfang an PB zu gering ist, um Effekte auf die HRV zu messen; gleichzeitig wurde die tägliche Dosis von zwölf Minuten auch unter Berücksichtigung der Machbarkeit für das beabsichtigte Patientenkollektiv gewählt. Ein höherer Umfang an PB hätte also ein höheres Risiko des Verlustes an Teilnehmern bedeutet. Dahingehend könnte es wertvoll sein, in zukünftigen Studien verschiedene Dosierungen von PB systematisch zu vergleichen, um ein klareres Bild des Dosis-Wirkungsverhältnisses zu erhalten.

4.2.5 Hypothese 5: Explorative Prädiktorenanalyse

Die Responderraten lagen je nach Zielvariable in beiden Gruppen bei oder unter der Hälfte und zeigten insgesamt eine vergleichbare Verteilung. Sowohl im psychologischen (PHQ-9, GAD-7, MHLC-internal) als auch im physiologischen Bereich (logSDNN, logRMSSD) traten individuelle Verbesserungen, vereinzelt jedoch auch Verschlechterungen auf, was sich in den teils breiten Wertebereichen der Veränderung abbildet. Diese Ergebnisse unterstreichen die ausgeprägte interindividuelle Varianz und stützen die Entscheidung, ergänzend explorative Analysen zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren durchzuführen.

Die in beiden Gruppen gefundenen Korrelationen zwischen ΔPHQ-9 und ΔGAD-7 sowie zwischen ΔSDNN und ΔRMSSD entsprechen bereits den Ergebnissen früherer Studien und bestätigen etablierte Zusammenhänge zwischen diesen Variablen. Diese Befunde liefern daher eher keine neuen Erkenntnisse, sondern unterstützen die Konsistenz der bestehenden Literatur [75, 136]. Trotz vereinzelter signifikanter Korrelationen konnten zudem keine konsistenten prädiktiven Zusammenhänge identifiziert werden. Die Tatsache, dass in den Regressionsanalysen keine signifikanten Modelle für ΔPHQ-9, ΔGAD-7 und ΔMHLC-internal gefunden wurden, könnte darauf hinweisen, dass die untersuchten Prädiktoren (Alter, Geschlecht, BMI, HRV-Parameter) möglicherweise nicht die stärksten oder einzig relevanten Einflussfaktoren auf die Veränderungen in den abhängigen Variablen darstellen. Nach unserem Stand wurden keine Untersuchungen zu diesen Zusammenhängen gefunden, so dass ein Vergleich mit anderen Studien erschwert ist.

Die Ergebnisse könnten zudem durch diverse Limitationen wie die kleine Stichprobengröße, die kurze Messzeitspanne oder Störvariablen eingeschränkt sein, welche die Identifikation von klaren Prädiktoren erschweren und im folgenden Kapitel näher ausgeführt werden. Zukünftige Studien könnten mit einer größeren und homogeneren Stichprobe sowie einer

längeren Beobachtungsdauer dazu beitragen, spezifische Prädiktoren besser zu identifizieren und die allgemeinen Ergebnisse zu verifizieren.

4.3 Stärken und Schwächen

Die vorliegende Studie weist folgende **Stärken** auf:

Hoher methodischer Standard:

Diese randomisierte, kontrollierte, monozentrische Interventionsstudie zeichnet sich durch hohe methodische Standards aus. Es kamen klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung, und es wurde auf eine korrekte Randomisierung ohne wesentliche Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen geachtet. Die Abbrecherquote wurde detailliert dokumentiert. Darüber hinaus wurden diverse validierte und wissenschaftlich etablierte Messinstrumente (PHQ-9, GAD-7, MHLC) zur Quantifizierung der Parameter eingesetzt. Alle Ergebnisse, einschließlich der nicht signifikanten Befunde, sind offengelegt. Es existierten keine Interessenkonflikte oder außeruniversitäre finanzielle Zuwendungen.

Hohe Compliance:

Die Patienten wurden gebeten, jede der selbst durchgeführten Atemübungen morgens und abends direkt nach Durchführung auf einem Studienprotokoll mit Uhrzeit und Datum zu dokumentieren. Darüber hinaus wurden sie aufgeklärt, möglicherweise vergessene oder ausgelassene Zeitpunkte nicht fälschlicherweise zu ergänzen, sondern unausgefüllt zu lassen und nicht außerhalb der vorgesehenen Zeiten (Zeiträume: morgens/abends) nachzuholen. Obwohl dieses Verfahren auf die ehrliche Beantwortung der Teilnehmenden angewiesen ist, kann mit dem hier errechneten Durchschnittswert von 89,9% ± 13,9% von einer ausreichend hohen Compliance ausgegangen werden, um mögliche Effekte der Intervention zu messen. Diese schafft die Voraussetzung für Wirksamkeitsstudien von Ateminterventionen. Auch das Wartelistendesign, also dass Probanden der Kontrollgruppe nach der Studie die Möglichkeit zum selbstständigen Durchführen der Intervention angeboten wurde, wurde positiv angenommen und führte zu geringem drop-out der Kontrollgruppe. Individuelle Rückmeldungen (Benutzerführung, Design, Kompatibilität) zur genutzten Applikation „Breath Ball“ waren durchweg positiv.

Hohe Vergleichbarkeit der Gruppen:

Die Interventions- und Kontrollgruppe sind in ihrer Zusammensetzung statistisch gleich und unterscheiden sich in keinem soziodemographischen Charakteristikum signifikant. Es ist daher von einer hohen Vergleichbarkeit zum Startzeitpunkt T0 auszugehen.

Allerdings lassen sich folgende **Schwächen** dieser Studie herausstellen:

Lange Studiendauer:

Der Zeitraum, in dem Probanden innerhalb dieser Studie rekrutiert wurden, beläuft sich auf circa zwei Jahre. Dies bedingt, dass damit die Teilnehmenden zum ersten Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich lange erkrankt sind. Im Mittel kann eine Erkrankungsdauer von 20,1 ± 7,9 Monaten nach vermuteter Erstinfektion angegeben werden; es wurden jedoch Probanden mit einer Erkrankungsdauer zwischen 4,2 Monaten (Minimum) und 34,5 Monaten (Maximum) untersucht.

Der lange Studienzeitraum ist dabei durch Dropouts und erschwerte Rekrutierung bedingt. Sechs Teilnehmer (aus allen vier Gruppen) mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, weil sich ihr Gesundheitszustand nach eigenen Angaben verschlechterte oder weil die Studienteilnahme nicht mehr gewünscht war. Während außerdem die Rekrutierung zu Studienbeginn mühelos verlief und sich viele mögliche Interessenten fanden, zögerte sich das Studienende aufgrund individueller Absagen und abebbenden Interesse heraus. Dennoch wurde die angestrebte Anzahl von Teilnehmenden erreicht; ein vorzeitiger Studienabbruch hätte eine geringere Aussagekraft bedeutet.

Störvariablen und generelle Symptombesserung beider Gruppen:

Dem Durchschnitt der Teilnehmer, auch denen der Kontrollgruppe, ging es bezüglich ihrer depressiven und ängstlichen Symptome zu Studienende besser. Einige, aber nicht alle Studienteilnehmer nahmen gleichzeitig an anderen Behandlungsmethoden wie Physio- und Psychotherapie, Akupunktur, internistischer und neurologischer Therapie teil, was möglicherweise zu allgemeinen Störeffekten beigetrug. Alle Probanden wurden in diesem Zusammenhang zu Beginn darauf hingewiesen, bereits bestehende Behandlungen und Medikationen fortzuführen und diese nur in Absprache mit dem jeweils Behandelnden zu verändern. Die in der Studie getesteten Interventionsmöglichkeiten sind also als zusätzliche

Therapiemöglichkeiten (add-on) zu einer möglicherweise zum Studienzeitpunkt bereits bestehenden Therapie (treatment-as-usual) zu sehen. Darüber hinaus wurden alle interessierten Teilnehmenden nach Studienende in die psychosomatische Post-COVID-Ambulanz des UKU aufgenommen.

Placeboeffekte durch die Studienteilnahme, wiedergewonnenes Selbstvertrauen, erlebte Selbstwirksamkeit, gewonnene Aufmerksamkeit und durch Integration in das Therapiesystem sind nicht auszuschließen, auch wenn deren Effekt in diesem Rahmen nicht quantifiziert werden kann.

Kleine Fallzahl:

Wie bei vielen anderen kontrollierten Interventionsstudien zur Exploration von Therapiemöglichkeiten stellt auch hier die geringe Fallzahl (n = 40) einen einschränkenden Faktor dar. Für die Fragestellung dieser Arbeit waren lediglich zwei von vier möglichen Studiengruppen relevant, in welche die Probanden randomisiert wurden. Dies hatte zur Folge, dass nur die Hälfte aller potenziellen Teilnehmer einbezogen wurde. Eine größere Fallzahl hätte eine höhere Power und damit zu einer höheren Aussagekraft geführt. Trotzdem wurde die hier erforderliche Anzahl geeigneter Probanden gemäß der vorgesehenen Fallzahlberechnung rekrutiert. Eine größere Stichprobe hätte in dieser Studie auch eine weithin längere Rekrutierungsphase bedeutet.

Kurze Interventionsdauer:

Die vorliegende Studie wurde als explorative Pilotstudie und nicht als konfirmatorische Untersuchung konzipiert. Die Dauer über sechs Minuten pro Sitzung (zweimal täglich) der hier vorgestellten Atemintervention war ein einschränkender Faktor und könnte in zukünftigen Studien umfangreicher gestaltet werden. Dies steht vor Hintergrund, dass in anderen Studien eine höhere Intensität des PB gewählt wurde. Balint et al. (2022) beispielsweise ließen Patienten mit akuter COVID-19-Erkrankung dieselbe Atemübung dreimal täglich für 20 Minuten durchführen und beobachteten bei der Interventionsgruppe signifikante Effekte in Form von geringeren IL-6-Level [10]. Bei einer Steigerung der Intensität ist bei PB also möglicherweise auch von einem gesteigerten Effekt auszugehen.

4.4 Klinische Implikation und Ausblick

Einige, aber nicht alle Betroffene des PCS entwickeln ängstliche und depressive Symptome unterschiedlicher Schwere und Persistenz. Deren Prognose bleibt zum aktuellen Wissenstand schwer einzuschätzen, da die eingeschränkte Funktions- und Regenerationsfähigkeit und verschlechterte Lebensqualität der Betroffenen zur Persistenz der Symptome beitragen und zuverlässige Behandlungsmöglichkeiten fehlen [72]. Diese Studie bestätigt das Vorkommen milder bis moderater psychischer Symptome bei PCS-Patienten und deckt sich damit mit der existierenden Literatur [122, 132, 147]. Die aktuelle S1-Leitlinie der AMWF zum PCS empfiehlt zur Behandlung depressiv-ängstlicher Symptome Methoden der psychosomatischen Rehabilitation sowie Psychotherapie und rät von antidepressiver Medikation zum aktuellen Zeitpunkt, tendenziell ab [72]. Biofeedbackmethoden wie Atemübungen sind daher mögliche Bausteine psychosomatischer Grund- und Fachversorgung und helfen den Betroffenen, individuelle Ressourcen zu aktivieren und positiven Einfluss auf ihre Erkrankung zu nehmen. Nachdem sich langsames, geführtes Atmen in vergangenen Studien als sinnvolles psychosomatisches Add-on erwiesen hat, wurde im Kontext dieser Studie PB als Behandlungsmethode für Angstsymptome und Depressivität im Zusammenhang der HRV untersucht [25, 44, 79, 158].

Obwohl keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden konnten, erweitert diese Studie dennoch das wissenschaftliche Spektrum und verdeutlicht die Unsicherheiten in der aktuellen Datenlage. Zur Behandlung des PCS ist PB bisher wenig erprobt, bisherige Effekte sind eher gering bis moderat und existierende Studien weisen teils wichtige methodische Mängel wie beispielsweise fehlende Kontrollgruppen auf [31, 39, 78].

Unsere Ergebnisse scheinen zwar in dieselbe Richtung zu deuten, stehen aber dennoch im Widerspruch zur vorhandenen Literatur. Obwohl also im Vergleich von einem positiven Nutzen von Biofeedbackmethoden in der Therapie des PCS auszugehen ist, bleiben richtige Anwendung, Nutzen und Effektstärke der Intervention unbestimmt. Es bleibt ebenso offen, ob eine verlängerte und intensivere Interventionsdauer, möglicherweise mit höherer täglicher Übungszeit über mehrere Monate hinweg, zu deutlicheren Veränderungen der HRV und anderen gesundheitsrelevanten Parametern führen könnte. Längsschnittstudien, die den langfristigen Einfluss von PB auf das dysregulierte autonome Nervensystem bei PCS-Patienten untersuchen, wären hier besonders aufschlussreich. Schließlich könnten die relativ kleinen Stichprobengrößen in den zitierten Studien, einschließlich der hier vorliegenden Untersuchung, die statistische Power und die Generalisierbarkeit der

Ergebnisse begrenzen. Zukünftige Forschung sollte größere Stichproben einbeziehen und gegebenenfalls multizentrische Studien durchführen, um robustere und allgemeinere Erkenntnisse in dieser Thematik zu erzielen.

Ebenfalls verdeutlicht unsere Studie die Bedeutsamkeit richtiger methodischer Anwendung. Die tägliche Dosis an Ateminterventionen muss gleichzeitig hoch genug sein, um relevante Effekte erzielen zu können, aber dem Patientenkollektiv an Durchführbarkeit zumutbar sein. Die Testung einer höheren Dosis als in dieser Studie wäre denkbar und im Vergleich anderer Studien sinnvoll, ebenfalls könnte die Frequenz und die Länge des Studienzeitraums erhöht werden [31, 39, 120].

Auch müssen unsere Daten im Kontrast betrachtet werden. Den Probanden ging es durchschnittlich in ihren depressiven und ängstlichen Symptomen zwar etwas besser, die Effekte waren jedoch nicht eindeutig auf die durchgeführte PB-Intervention zurückzuführen. Wie auch in den vergleichbaren Studien lässt sich nicht sicher sagen, wie groß der Einfluss anderer Störvariablen an dieser Stelle ist [31, 39]. Es ist denkbar, dass auch der Placebo-Effekt, spontane Remission und die verbesserte psychosoziale und therapeutische (An-)Bindung innerhalb der Studienteilnahme zu den beobachteten Ergebnissen beigetragen haben. Ebenso sind die Effekte anderer Therapiemodalitäten während des Untersuchungszeitraums nicht vom Ergebnis zu bereinigen. Des Weiteren setzte sich unsere Gesamtkohorte aus Patienten mit funktionellem PCS unterschiedlicher Schweregrade, verschiedener Erkrankungsdauer und nach ungleich schwerer Infektion zusammen. Diese Heterogenität war im Rekrutierungszeitraum vor dem Hintergrund der großen Symptombandbreite nicht zu vermeiden und ist statistisch verteilt, bringt aber mögliche individuelle Folgen mit sich. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass wahrscheinlich unterschiedliche PCS-Phänotypen existieren, welche die Generalisierbarkeit von Ergebnissen einschränken und unterschiedliche Therapieansätze erfordern [149, 172]. So scheint es beispielsweise ersichtlich, dass PCS-Patienten mit Lungenfibrose als Hauptpathologie eine andere Therapie (hyperbare Sauerstoffgabe, antifibrotische Medikation, Kalziumkanalblocker) benötigen als PCS-Patienten, bei denen eine ME/CFS im Vordergrund steht (Antidepressiva, funktionelle Rehabilitation) [172]. Zukünftige Studien sollten daher gezielt auf die Homogenisierung der Stichproben oder die Differenzierung nach spezifischen Phänotypen abzielen, um Therapieempfehlungen entwickeln zu können.

Insbesondere muss PB aber vollumfassend in seinem Kontext betrachtet werden. Die Methoden sind einfach und nahezu kostenfrei anzuwenden und können als add-on zur vielschichtigen psychosomatischen Therapie hinzugezogen werden. Sie sind in der

klinischen Praxis unkompliziert anzuleiten und werden vom Patienten nach individuellem Maße nahezu nebenwirkungsfrei angewandt. Atemübungen müssen zwar so nicht zwingendermaßen als alleinige Therapie funktionieren, aber können ein sinnvoller Baustein umfassender funktionaler und psychosozialer Rehabilitation sein, insbesondere in Kombination mit anderen psychosomatischen Behandlungsmethoden [77]. Ebenfalls ist die psychophysiologische Wirkweise von PB trotz verschiedenen Ansätzen noch nicht hinreichend belegt; die beobachteten Effekte auf Entspannung, Wohlempfinden und Kognition in Kombination mit reduzierter Angst, Erregung und Depression bleiben aber vielversprechend [79, 135, 175]. Auch sind das Erlernen und Beherrschen eines Werkzeugs zur Selbstregulierung eine wichtige Basis für gestärkte Selbstbestimmung [39]. Erwartbar wäre also, dass Teilnehmende eine höhere internale Gesundheitsüberzeugung aufweisen, was in unserer Studie jedoch nicht bestätigt wurde.

Die Frage, ob PB langfristig einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Regulation des autonomen Nervensystems und zur Therapie psychiatrischer Symptome bei PCS-Patienten leisten kann, bedarf also weiterer Untersuchung.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Depressivität und Angstsymptome spielen eine relevante Rolle im Krankheitsgeschehen vieler Betroffener eines Post-COVID-Syndroms (PCS). Andauernde psychische Belastungen werden dabei häufig in Verbindung mit physischen Symptomen und autonomen Dysfunktionen berichtet. Ein wichtiger Indikator für die Funktion des autonomen Nervensystems und damit auch für die psychophysiologische Gesundheit ist die Herzratenvariabilität (HRV). Sie misst die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand zwischen den Herzschlägen in Abhängigkeit von inneren und äußeren Reizen flexibel anzupassen, und spiegelt damit die Balance zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem wider. Regelmäßiges, langsam-geführtes Atmen (Paced breathing, PB) ist eine einfach anzuwendende Interventionsmethode, die nachweislich positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionen, Stress- und Emotionsregulation sowie kognitive Kontrolle ausübt. PB kann durch die Steigerung der vagalen Aktivität eine Erhöhung der HRV bewirken, indem die zeitliche Kohärenz von Atem- und Herzphasen gefördert wird. Diese erhöhte HRV wird mit einer verbesserten kardiovaskulären Reaktivität und einer besseren emotionalen Regulation assoziiert. Diese Dissertation beschreibt den Einfluss von regelmäßigen PB-Atemübungen auf Depressivität, Angstsymptome und internale Kontrollüberzeugung von Patientinnen und Patienten mit PCS. Dabei wird untersucht, inwiefern Veränderungen der HRV als objektiver Marker für die Effektivität dieser Intervention dienen können.

Material und Methoden: 40 Probanden wurden in zwei Gruppen (PB-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nach Wartelistendesign) randomisiert aufgeteilt und zu zwei Terminen im Abstand von vier Wochen untersucht. Die Interventionsgruppe führte im Studienzeitraum zweimal täglich PB-Atemübungen für jeweils sechs Minuten aus, bei deren Durchführung jeweils fünf Sekunden ein- und ausgeatmet wurde. Die Probanden wurden dabei mittels der Smartphone-Applikation „Breath Ball“ angeleitet und dokumentierten die Durchführung ihrer Übungen auf einem Protokoll. Zur Quantifizierung der Untersuchungsziele wurden während der beiden Untersuchungstermine jeweils die HRV während einer fünfminütigen Ruhephase gemessen sowie die psychologischen Fragebögen PHQ-9 (Patient Health Questionnaire 9), GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7) und MHLC (Multidimensional Health Locus of Control) erhoben. Während mittels 2x2 ANOVA mit Messwiederholung (2 Gruppen x 2 Zeitpunkte, analysis of variance) die Effekte getestet wurden, wurde mittels Regressionsanalysen explorativ nach Prädiktoren gesucht.

Ergebnisse: Zu Beginn der Untersuchung zeigten sich zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede in ihren soziodemographischen Merkmalen. Die Varianzanalyse ergab schließlich, dass die untersuchte Atemintervention keine signifikanten Effekte auf die Depressivität, Angstsymptome und internale Kontrollüberzeugung der Probanden hatte. Ebenso konnte kein bedeutsamer Einfluss auf die kardiovaskuläre Reaktivität der Teilnehmenden festgestellt werden, sodass in Bezug auf die während der Ruhemessung erfassten HRV-Parameter keine signifikanten Veränderungen im Gruppenvergleich auftraten. Lediglich für den Faktor Zeit zeigte sich in Bezug auf Depressivität und Angstsymptome ein gruppenunabhängiger, signifikanter Effekt. Relevante Korrelationen zwischen den Variablen beziehungsweise Prädiktoren konnten nicht identifiziert werden.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Dissertation deuten darauf hin, dass PB-Atemübungen in der hier angewendeten Form nicht die gewünschten Effekte auf die untersuchte psychische Symptomatik und die kardiovaskuläre Reaktivität von Patienten mit PCS erzielen konnten. Die tendenzielle Verbesserung der depressiven und ängstlichen Symptome beider Gruppen über die Zeit verweist darauf, dass eine natürliche Verbesserung stattgefunden haben könnte. Diese ist möglicherweise durch den Zeitverlauf oder den Einfluss externer Faktoren bedingt, die nicht direkt mit der Intervention in Verbindung stehen. Im Gesamtbild zeigt der Literaturvergleich, dass PB zwar eine wertvolle Grundlage für die psychosomatische Rehabilitation des PCS bieten kann, aber mutmaßlich eine intensivere Durchführung erforderlich ist. Diese bildet das Fundament, um signifikante langfristige Verbesserungen in der autonomen und emotionalen Regulation der Betroffenen zu erreichen. Auch der fehlende Effekt hinsichtlich der internalen gesundheitsbezogenen Kontrollüberzeugung könnte darauf hindeuten, dass eine Veränderung stabiler kognitiver Überzeugungsmuster mehr Zeit oder intensivere Maßnahmen erfordert als durch eine alleinige Atemübung erreichbar ist. Es bleibt unklar, in welchem Übungsumfang PB für Patienten mit PCS zumutbar ist, da Fatigue und reduzierte Erschöpfungstoleranz zentrale Aspekte innerhalb des Krankheitsbildes darstellen. Weitere Forschung ist zukünftig notwendig, um geeignete Intensitätsstufen, individuelle Behandlungssettings und Anpassungen der Atemübungen zu identifizieren, die sowohl effektiv als auch verträglich für die Patienten sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Ablashi DV (1994) Viral studies of chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 18:130–133. doi: 10.1093/clinids/18.supplement_1.s130

2. Acanfora D, Nolano M, Acanfora C, Colella C, Provitera V, Caporaso G, Rodolico GR, Bortone AS, Galasso G, Casucci G (2022) Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. Viruses 14:1035. doi: 10.3390/v14051035

3. Achleitner M, Steenblock C, Dänhardt J, Jarzebska N, Kardashi R, Kanczkowski W, Straube R, Rodionov RN, Bornstein N, Tselmin S, Kaiser F, Bucher R, Barbir M, Wong M-L, Voit-Bak K, Licinio J, Bornstein SR (2023) Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. Mol Psychiatry 1–6. doi: 10.1038/s41380-023-02084-1

4. Afari N, Buchwald D (2003) Chronic Fatigue Syndrome: A Review. Am J Psychiatry 160:221–236. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.221

5. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ (2021) Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med 114:428–442. doi: 10.1177/01410768211032850

6. Antar AAR, Yu T, Demko ZO, Hu C, Tornheim JA, Blair PW, Thomas DL, Manabe YC (2023) Long COVID brain fog and muscle pain are associated with longer time to clearance of SARS-CoV-2 RNA from the upper respiratory tract during acute infection. Front Immunol 14:1147549. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147549

7. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ (2022) Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. Lancet 399:2263–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2

8. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M, Sarrias A, Adeliño R, Riverola A, Paredes R, Clotet B, Bayés-Genís A, Mateu L, Villuendas R (2022) Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. Sci Rep 12:298. doi: 10.1038/s41598-021-03831-6

9. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T (2022) Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. J Interv Card Electrophysiol 63:715–721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8

10. Balint EM, Grüner B, Haase S, Kaw-Geppert M, Thayer JF, Gündel H, Jarczok MN (2022) A randomized clinical trial to stimulate the cholinergic anti-inflammatory pathway in patients with moderate COVID-19-pneumonia using a slow-paced breathing technique. Front Immunol 13:928979. doi: 10.3389/fimmu.2022.928979

11. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, Ehrig C, Engel E, Falkai P, Geiser F, Gerlach AL, Harfst T, Hau S, Joraschky P, Kellner M, Köllner V, Kopp I, Langs G, Lichte T, Liebeck H, Matzat J, Reitt M, Rüddel HP, Rudolf S, Schick G, Schweiger U, Simon R, Springer A, Staats H, Ströhle A, Ströhm W, Watzke B, Wedekind D, Zottl C, Zwanzger P, Beutel ME (2014) Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2 (2021). www.awmf.org/leitlinien/de- tail/ll/051-028.html" Abgerufen am 29.6.2023

12. Bauernfeind S, Schmidt B (2022) Stellenwert der COVID-19-Impfung im Kontext von Long-COVID. Inn Med 63:840–850. doi: 10.1007/s00108-022-01368-y

13. Benedetti F, Palladini M, Paolini M, Melloni E, Vai B, De Lorenzo R, Furlan R, Rovere-Querini P, Falini A, Mazza MG (2021) Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. Brain Behav Immun - Health 18:100387. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100387

14. Berntson GG, Stowell JR (1998) ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat! Psychophysiology 35:127–132. doi: 10.1111/1469-8986.3510127

15. BfArM ICD-10-GM-2024: U09.-! Post-COVID-19-Zustand - icd-code.de. https://www.icd-code.de/suche/icd/code/U09.-!.html?sp=Spost+covid. Abgerufen am 18.9.2024

16. BfArM ICD-11 in Deutsch - Entwurfsfassung. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html. Abgerufen am 1.6.2023

17. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, Mohning MP, Yunt ZX, San-Millán I, Swigris JJ (2022) Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 205:126–129. doi: 10.1164/rccm.202108-1903LE

18. Bogariu AM, Dumitrascu DL (2022) Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. Med Pharm Rep 95:5–10. doi: 10.15386/mpr-2340

19. Boscolo-Rizzo P, Hummel T, Hopkins C, Dibattista M, Menini A, Spinato G, Fabbris C, Emanuelli E, D'Alessandro A, Marzolino R, Zanelli E, Cancellieri E, Cargnelutti K, Fadda S, Borsetto D, Vaira LA, Gardenal N, Polesel J, Tirelli G (2021) High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. Rhinol 59:517–527. doi: 10.4193/Rhin21.249

20. Botha F, Dahmann SC (2023) Locus of control, self-control, and health outcomes. SSM - Popul Health 25:101566. doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101566

21. Buddelmeyer H, Powdthavee N (2016) Can having internal locus of control insure against negative shocks? Psychological evidence from panel data. J Econ Behav Organ 122:88–109. doi: 10.1016/j.jebo.2015.11.014

22. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022) Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. Version 3.1. 2022. doi: 10.6101/AZQ/000496

23. Burton A, Aughterson H, Fancourt D, Philip KEJ (2022) Factors shaping the mental health and well-being of people experiencing persistent COVID-19 symptoms or 'long COVID': qualitative study. BJPsych Open 8:e72. doi: 10.1192/bjo.2022.38

24. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P (2023) Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. BMJ Med 2. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385

25. Caldwell YT, Steffen PR (2018) Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol 131:96–101. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2018.01.001

26. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) COVID-19 Dashboard. https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6. Abgerufen am 3.10.2023

27. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, Patrini M, Negrini S, International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action (2020) Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Eur J Phys Rehabil Med 56:642–651. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06501-6

28. Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B (2022) Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis jiac136. doi: 10.1093/infdis/jiac136

29. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramanathan M, Lane AP (2020) Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. Eur Respir J 56:2001948. doi: 10.1183/13993003.01948-2020

30. Cohen H, Benjamin J (2006) Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. Auton Neurosci Basic Clin 128:1–8. doi: 10.1016/j.autneu.2005.06.007

31. Corrado J, Iftekhar N, Halpin S, Li M, Tarrant R, Grimaldi J, Simms A, O'Connor RJ, Casson A, Sivan M (2024) HEART Rate Variability Biofeedback for LOng COVID Dysautonomia (HEARTLOC): Results of a Feasibility Study. Adv Rehabil Sci Pract 13:27536351241227261. doi: 10.1177/27536351241227261

32. Couzin-Frankel J, Vogel G (2022) Vaccines may cause rare, Long Covid-like symptoms. Science 375:364–366. doi: 10.1126/science.ada0536

33. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC (2020) Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. Inflamm Res 69:745–756. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w

34. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019

35. DeJean D, Giacomini M, Vanstone M, Brundisini F (2013) Patient Experiences of Depression and Anxiety with Chronic Disease. Ont Health Technol Assess Ser 13:1–33, PMID: 24228079

36. Deutsches Ärzteblatt (2022) Stellungnahme „Post-COVID-Syndrom (PCS)". doi: 10.3238/arztebl.2022.Stellungnahme_PCS

37. Dong F, Liu H, Dai N, Yang M, Liu J (2021) A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. J Affect Disord 292:172–188. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.060

38. Dorri M, Mozafari Bazargany MH, Khodaparast Z, Bahrami S, Seifi Alan M, Rahimi F, Kamipoor Z, Niksima MM, Dehghan H, Rastad H (2021) Psychological problems and reduced health-related quality of life in the COVID-19 survivors. J Affect Disord Rep 6:100248. doi: 10.1016/j.jadr.2021.100248

39. Emerson ND, Lavretsky H, Pittman WQ, Viswanathan N, Siddarth P (2024) An open trial of biofeedback for long COVID. J Psychosom Res 179:111625. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111625

40. Ferreira ÁA, Abreu RM de, Teixeira RS, da Silva Neto HR, Roriz PIL, Silveira MS, de Novaes Assis Dantas FM, De Andrade AD, Schwingel PA, Neves VR (2024) Applicability of heart rate variability for cardiac autonomic assessment in long-term COVID patients: A systematic review. J Electrocardiol 82:89–99. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.12.002

41. Fincham GW, Strauss C, Montero-Marin J, Cavanagh K (2023) Effect of breathwork on stress and mental health: A meta-analysis of randomised-controlled trials. Sci Rep 13:432. doi: 10.1038/s41598-022-27247-y

42. Fumagalli C, Zocchi C, Tassetti L, Silverii MV, Amato C, Livi L, Giovannoni L, Verrillo F, Bartoloni A, Marcucci R, Lavorini F, Fumagalli S, Ungar A, Olivotto I, Rasero L, Fattirolli F, Marchionni N (2022) Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. Eur J Intern Med 97:36–41. doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.018

43. Fumoto M, Sato-Suzuki I, Seki Y, Mohri Y, Arita H (2004) Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. Neurosci Res 50:307–317. doi: 10.1016/j.neures.2004.08.005

44. Gholamrezaei A, Van Diest I, Aziz Q, Vlaeyen JWS, Van Oudenhove L (2021) Psychophysiological responses to various slow, deep breathing techniques. Psychophysiology 58:e13712. doi: 10.1111/psyp.13712

45. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C (2007) Screening for Depression in Medical Settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A Diagnostic Meta-Analysis. J Gen Intern Med 22:1596–1602. doi: 10.1007/s11606-007-0333-y

46. Gitler A, Vanacker L, De Couck M, De Leeuw I, Gidron Y (2022) Neuromodulation Applied to Diseases: The Case of HRV Biofeedback. J Clin Med 11:5927. doi: 10.3390/jcm11195927

47. Goldman RD (2022) Long COVID in children. Can Fam Physician 68:263–265. doi: 10.46747/cfp.6804263

48. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004) Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Diagnostica 50:171–181. doi: 10.1026/0012-1924.50.4.171

49. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ 370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026

50. Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, Mohning MP, Baraghoshi D, Cendali FI, San-Millán I, Petrache I, D'Alessandro A (2022) Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). Metabolites 12:1026. doi: 10.3390/metabo12111026

51. Halabchi F, Selk-Ghaffari M, Tazesh B, Mahdaviani B (2022) The effect of exercise rehabilitation on COVID-19 outcomes: a systematic review of observational and intervention studies. Sport Sci Health 18:1201–1219. doi: 10.1007/s11332-022-00966-5

52. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, Mohammed SH, Mikael TM, Salih RQ, Ali RK, Salh AM, Hussein DA (2022) Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. Ann Med Surg 2012 77:103590. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590

53. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 203:631–637. doi: 10.1002/path.1570

54. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A (2022) Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Pathogens 11:269. doi: 10.3390/pathogens11020269

55. Hovenkamp-Hermelink JHM, Jeronimus BF, van der Veen DC, Spinhoven P, Penninx BWJH, Schoevers RA, Riese H (2019) Differential associations of locus of control with anxiety, depression and life-events: A five-wave, nine-year study to test stability and change. J Affect Disord 253:26–34. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.005

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

57. Huikuri HV, Jokinen V, Syvänne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesäniemi AY, Majahalme S, Niemelä KO, Frick MH (1999) Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1979–1985. doi: 10.1161/01.atv.19.8.1979

58. IGeL-Monitor H.E.L.P.-Apherese zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS- CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID). https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/IGeL_Evidenz_ausfuehrlich_HELP-Apherese_Long_Post-COVID.pdf. Abgerufen am 29.6.2023

59. IGeL-Monitor Hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von längerfristigen, gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Anschluss an eine SARS- CoV-2-Infektion (Long-/Post-COVID). https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/IGeL_Evidenz_ausfuehrlich_HBO-Therapie_Long-Post-COVID.pdf. Abgerufen am 5.6.2023

60. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 85:77–87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y

61. Jarczok MN, Weimer K, Braun C, Williams DP, Thayer JF, Gündel HO, Balint EM (2022) Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. Neurosci Biobehav Rev 143:104907. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104907

62. Jebrini T, Reinhard MA, Ortmann M, Strupf M, Rüb M, Padberg F, Adorjan K (2021) [Psychiatric complications of COVID-19: The unknown disease (Long Covid)]. MMW Fortschr Med 163:48–50. doi: 10.1007/s15006-021-9888-5

63. Jerath R, Crawford MW, Barnes VA, Harden K (2015) Self-Regulation of Breathing as a Primary Treatment for Anxiety. Appl Psychophysiol Biofeedback 40:107–115. doi: 10.1007/s10484-015-9279-8

64. Jeronimus BF, Riese H, Sanderman R, Ormel J (2014) Mutual reinforcement between neuroticism and life experiences: A five-wave, 16-year study to test reciprocal causation. J Pers Soc Psychol 107:751–764. doi: 10.1037/a0037009

65. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S (2021) Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. J Basic Clin Physiol Pharmacol 32:247–253. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0378

66. Katella K Why Vaccines May Be Helping Some With Long COVID. https://www.yalemedicine.org/news/vaccines-long-covid. Abgerufen am 5.6.2023

67. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M (1997) Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. Chronobiol Int 14:597–606. doi: 10.3109/07420529709001450

68. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM (2010) Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. Biol Psychiatry 67:1067–1074. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.12.012

69. Kersten J, Baumhardt M, Hartveg P, Hoyo L, Hüll E, Imhof A, Kropf-Sanchen C, Nita N, Mörike J, Rattka M, Andreß S, Scharnbeck D, Schmidtke-Schrezenmeier G, Tadic M, Wolf A, Rottbauer W, Buckert D (2021) Long COVID: Distinction between Organ Damage and Deconditioning. J Clin Med 10:3782. doi: 10.3390/jcm10173782

70. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H (2018) Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. Psychiatry Investig 15:235. doi: 10.30773/pi.2017.08.17

71. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, Greene K, Tabacof L, Malik AA, Silva Monteiro V, Silva J, Kamath K, Zhang M, Dhal A, Ott IM, Valle G, Peña-Hernández M, Mao T, Bhattacharjee B, Takahashi T, Lucas C, Song E, McCarthy D, Breyman E, Tosto-Mancuso J, Dai Y, Perotti E, Akduman K, Tzeng TJ, Xu L, Geraghty AC, Monje M, Yildirim I, Shon J, Medzhitov R, Lutchmansingh D, Possick JD, Kaminski N, Omer SB, Krumholz

HM, Guan L, Dela Cruz CS, van Dijk D, Ring AM, Putrino D, Iwasaki A (2023) Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Nature 623:139–148. doi: 10.1038/s41586-023-06651-y

72. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Berner R, Böing S, Brinkmann F, Frank U, Franke C, Glöckl R, Gogoll C, Häuser W, Hohberger B, Huber G, Hummel T, Köllner V, Krause S, Kronsbein J, Maibaum T, Otto-Thöne A, Pecks U, Peters EMJ, Peters S, Pfeifer M, Platz T, Pletz M, Powitz F, Rabe KF, Scheibenbogen C, Schneider D, Stallmach A, Stegbauer M, Tenenbaum T, Töpfner N, Von Versen-Höynck F, Wagner HO, Waller C, Widmann CN, Winterholler C, Wirtz H, Zwick R (2024) S1-Leitlinie Long-/Post-COVID. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027l_S1_Long-Post-Covid_2024-06_1.pdf Abgerufen am 1.9.2024

73. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 16:606–613. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

74. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B (2007) Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med 146:317–325. doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004

75. Kroenke K, Wu J, Yu Z, Bair MJ, Kean J, Stump T, Monahan PO (2016) The Patient Health Questionnaire Anxiety and Depression Scale (PHQ-ADS): Initial Validation in Three Clinical Trials. Psychosom Med 78:716–727. doi: 10.1097/PSY.0000000000000322

76. Kubota T, Kuroda N, Sone D (2023) Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. Psychiatry Clin Neurosci 77:84–93. doi: 10.1111/pcn.13508

77. Kupferschmitt A, Etzrodt F, Kleinschmidt J, Köllner V (2022) Nicht nur multimodal, sondern auch interdisziplinär: Ein Konzept für fächerübergreifende Zusammenarbeit in der Rehabilitation des Post-COVID-Syndroms. Psychother Psychosom Med Psychol 34–41. doi: 10.1055/a-1838-3055

78. Kupferschmitt A, Jöbges M, Randerath J, Hinterberger T, Loew TH, Köllner V (2023) Attention deficits and depressive symptoms improve differentially after

rehabilitation of post-COVID condition – A prospective cohort study. J Psychosom Res 175:111540. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111540

79. Laborde S, Allen MS, Borges U, Iskra M, Zammit N, You M, Hosang T, Mosley E, Dosseville F (2022) Psychophysiological effects of slow-paced breathing at six cycles per minute with or without heart rate variability biofeedback. Psychophysiology 59:e13952. doi: 10.1111/psyp.13952

80. Laborde S, Mosley E, Thayer JF (2017) Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. Front Psychol 8:213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213

81. 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. Front Med 10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988

82. Lehtisalo J, Palmer K, Mangialasche F, Solomon A, Kivipelto M, Ngandu T (2021) Changes in Lifestyle, Behaviors, and Risk Factors for Cognitive Impairment in Older Persons During the First Wave of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Finland: Results From the FINGER Study. Front Psychiatry 12:624125. doi: 10.3389/fpsyt.2021.624125

83. Lemogne C, Gouraud C, Pitron V, Ranque B (2023) Why the hypothesis of psychological mechanisms in long COVID is worth considering. J Psychosom Res 165:111135. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111135

84. Leppkes M, Neurath MF (2022) Rear Window—What Can the Gut Tell Us About Long-COVID? Gastroenterology 163:376–378. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.044

85. Lier J, Stoll K, Obrig H, Baum P, Deterding L, Bernsdorff N, Hermsdorf F, Kunis I, Bräsecke A, Herzig S, Schroeter ML, Thöne-Otto A, Riedel-Heller SG, Laufs U, Wirtz H, Classen J, Saur D (2022) Neuropsychiatric phenotype of post COVID-19 syndrome in non-hospitalized patients. Front Neurol 13:988359. doi: 10.3389/fneur.2022.988359

86. Lipponen JA, Tarvainen MP (2019) A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. J Med Eng Technol 43:173–181. doi: 10.1080/03091902.2019.1640306

87. Lomas T, Ivtzan I, Fu CHY (2015) A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations. Neurosci Biobehav Rev 57:401–410. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.018

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

89. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K (2004) Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. Med Care 42:1194–1201. doi: 10.1097/00005650-200412000-00006

90. Löwe B, Zipfel S, Herzog W (2002) Deutsche Übersetzung und Validierung des „Patient Health Questionnaire (PHQ)" (Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999). Medizinische Universitätsklinik Heidelberg https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Psychosomatische_Klinik/pdf_Material/PHQ_Komplett_Fragebogen1.pdf Abgerufen am 4.8.2024

91. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ (1996) Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 17:354–381. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868

92. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A (2021) Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines 9:497. doi: 10.3390/vaccines9050497

93. Marques KC, Silva CC, Trindade S da S, Santos MC de S, Rocha RSB, Vasconcelos PF da C, Quaresma JAS, Falcão LFM (2022) Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. Front Cardiovasc Med 9:862001. doi: 10.3389/fcvm.2022.862001

94. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Jackson JC, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ely EW, Brummel NE (2018) Co-occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. Crit Care Med 46:1393–1401. doi: 10.1097/CCM.0000000000003218

95. Mauro M, Luca C, Nicoletta B, Elisa Z, Francesca LF (2024) Heart rate variability modulation through slow paced breathing in Healthcare workers with Long-COVID: a case-control study. Am J Med. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.05.021

96. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F (2022) Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. CNS Drugs 36:681–702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3

97. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F (2022) Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. Eur Neuropsychopharmacol 54:1–6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.09.009

98. Mckay PG, Martin CR, Walker H, Fleming M (2021) Chronic fatigue syndrome (CFS)/Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Fibromyalgia (FM): the foundation of a relationship. Br J Pain 15:26–39. doi: 10.1177/2049463719875164

99. Mehrtak M, Habibzadeh S, Farzaneh E, Rjaei-Khiavi A (2017) Effectiveness of teaching cognitive-behavioral techniques on locus of control in hemodialysis patients. Electron Physician 9:5631–5637. doi: 10.19082/5631

100. Menezes Junior A da S, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL (2022) Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. J Clin Med 12:100. doi: 10.3390/jcm12010100

101. Moldofsky H, Patcai J (2011) Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol 11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37

102. Mooren FC, Böckelmann I, Waranski M, Kotewitsch M, Teschler M, Schäfer H, Schmitz B (2023) Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from

Post-COVID-19 Syndrome assessed by heart rate variability. Sci Rep 13:15814. doi: 10.1038/s41598-023-42615-y

103. Musialik-Łydka A, Sredniawa B, Pasyk S (2003) Heart rate variability in heart failure. Kardiol Pol 58:10–16. doi: 10.33963/v.kp.82267

104. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY (2023) Post-COVID-19 Condition. Annu Rev Med 74:55–64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635

105. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 27:601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

106. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, Yadala S, Veerapaneni K, Siddamreddy S, Avula A, Kapoor N, Mudassar K, Kovvuru S (2020) Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. Brain Behav Immun 88:71–74. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.020

107. National Institute for Health and Care Excellence Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021. Abgerufen am 29.6.2023

108. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742. Abgerufen am 1.6.2023

109. Nguyen TP, Patel ZM (2018) Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. Int Forum Allergy Rhinol 8:977–981. doi: 10.1002/alr.22140

110. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlünssen V, Bonde JP, Kaspersen KA, Biering K, Carstensen O, Greve T, Hansen KK, Dalbøge A, Flachs EM, Jespersen S, Hansen ML, Mikkelsen S, Thomsen MK, Redder JD, Würtz ET, Østergaard L, Erikstrup C, Kolstad HA (2021) Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. Int J Infect Dis 108:382–390. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.032

111. Nowicki S, Ellis G, Iles-Caven Y, Gregory S, Golding J (2018) Events associated with stability and change in adult locus of control orientation over a six-year period. Personal Individ Differ 126:85–92. doi: 10.1016/j.paid.2018.01.017

112. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA (2010) A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. Pacing Clin Electrophysiol 33:1407–1417. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x

113. Office for National Statistics Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK: 18 July 2022. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/18july2022. Abgerufen am 5.6.2023

114. O'Kelly B, Vidal L, McHugh T, Woo J, Avramovic G, Lambert JS (2022) Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. Brain Behav Immun - Health 24:100485. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100485

115. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, Karamchandani U, Simms-Williams N, Cassambai S, Ardavani A, Wilkinson TJ, Hawthorne G, Curtis F, Kingsnorth AP, Almaqhawi A, Ward T, Ayoubkhani D, Banerjee A, Calvert M, Shafran R, Stephenson T, Sterne J, Ward H, Evans RA, Zaccardi F, Wright S, Khunti K (2023) The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic

review and meta-analysis. eClinicalMedicine 55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762

116. Parker M, Sawant HB, Flannery T, Tarrant R, Shardha J, Bannister R, Ross D, Halpin S, Greenwood DC, Sivan M (2023) Effect of using a structured pacing protocol on post-exertional symptom exacerbation and health status in a longitudinal cohort with the post-COVID-19 syndrome. J Med Virol 95:e28373. doi: 10.1002/jmv.28373

117. Peláez-Hernández V, Luna-Rodríguez GL, Orea-Tejeda A, Mora-Gallegos J, Keirns-Davis C, González-Islas D Heart rate variability disturbances and biofeedback treatment in COVID-19 survivors. https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-21/heart-rate-variability-disturbances-and-biofeedback-treatment-in-covid-19-surviv. Abgerufen am 28.4.2024

118. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D (2021) Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. Sensors 21:3998. doi: 10.3390/s21123998

119. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho S-M (2022) Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci 434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162

120. Promsrisuk T, Srithawong A, Kongsui R, Sriraksa N, Thongrong S, Kloypan C, Muangritdech N, Khunkitti K, Thanawat T, Chachvarat P (2025) Therapeutic Effects of Slow Deep Breathing on Cardiopulmonary Function, Physical Performance, Biochemical Parameters, and Stress in Older Adult Patients with Long COVID in Phayao, Thailand. Ann Geriatr Med Res. doi: 10.4235/agmr.24.0175

121. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A, Angulo E, Winkelmann J, Bryndová L, Fronteira I, Gandré C, Or Z, Gerkens S, Sagan A, Simões J, Ricciardi W, de Belvis AG, Silenzi A, Bernal-Delgado E, Estupiñán-Romero F, McKee M (2021) In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. European Observatory on Health Systems and Policies, Copenhagen (Denmark) PMID: 33877759

122. Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, Ceban F, Ho R, Di Vincenzo JD, Rosenblat JD, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS (2021) Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. J Psychiatr Res 144:129–137. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054

123. Renner C, Jeitziner M-M, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, Heidler M-D, Lück M, Nusser-Müller-Busch R, Sandor PS, Schäfer A, Scheffler B, Wallesch C, Zimmermann G, Nydahl P (2023) Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. Crit Care Lond Engl 27:301. doi: 10.1186/s13054-023-04569-5

124. Renz-Polster H, Scheibenbogen C (2022) Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. Inn Med 63:830–839. doi: 10.1007/s00108-022-01369-x

125. Robert Koch Institut Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html. Abgerufen am 7.8.2024

126. Roest HIJ, Bossers A, van Zijderveld FG, Rebel JML (2013) Clinical microbiology of Coxiella burnetii and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. Vet Q 33:148–160. doi: 10.1080/01652176.2013.843809

127. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS (2020) Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry 7:611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0

128. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M (2020) Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. Front Med 7:594495. doi: 10.3389/fmed.2020.594495

129. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, Etienne N, Batisse D, Spiridon G, Baut VL, Meritet J-F, Pichard E, Canouï-Poitrine F (2021) Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms

of COVID-19: A cross-sectional study. J Infect 82:e1–e4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.002

130. Samper-Pardo M, Oliván-Blázquez B, Magallón-Botaya R, Méndez-López F, Bartolomé-Moreno C, León-Herrera S (2023) The emotional well-being of Long COVID patients in relation to their symptoms, social support and stigmatization in social and health services: a qualitative study. BMC Psychiatry 23:68. doi: 10.1186/s12888-022-04497-8

131. Sánchez-Solís AM, Peláez-Hernández V, Santiago-Fuentes LM, Luna-Rodríguez GL, Reyes-Lagos JJ, Orea-Tejeda A (2023) Induced Relaxation Enhances the Cardiorespiratory Dynamics in COVID-19 Survivors. Entropy 25:874. doi: 10.3390/e25060874

132. Sauer MC, Barlow PB, Comellas AP, Garg A (2024) Anxiety and depression symptoms among patients with long COVID: a retrospective cohort study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. doi: 10.1007/s00406-023-01740-5

133. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes S-S, Bosurgi L, Dutzmann J, Sedding D, Frese T, Girndt M, Höll JI, Gekle M, Mikolajczyk R, Binder M (2022) The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. Cell Rep Med 3. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663

134. Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, Reddy H, Upadhyay A, Ramasamy K (2022) Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. Int Ophthalmol 42:323–336. doi: 10.1007/s10792-021-01996-7

135. Sevoz-Couche C, Laborde S (2022) Heart rate variability and slow-paced breathing:when coherence meets resonance. Neurosci Biobehav Rev 135:104576. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104576

136. Shaffer F, Ginsberg JP (2017) An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health 5. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258

137. Silva FS da, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Joaquim LF, Dias DPM, Romano MMD, Schmidt A, Crescêncio JC, Buzinari TC, Rubens Fazan J, Salgado

HC (2023) Investigating autonomic nervous system dysfunction among patients with post-COVID condition and prolonged cardiovascular symptoms. Front Med 10. doi: 10.3389/fmed.2023.1216452

138. Skilbeck L, Spanton C, Paton M (2023) Patients' lived experience and reflections on long COVID: an interpretive phenomenological analysis within an integrated adult primary care psychology NHS service. J Patient-Rep Outcomes 7:30. doi: 10.1186/s41687-023-00570-2

139. Song H-S, Lehrer PM (2003) The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability. Appl Psychophysiol Biofeedback 28:13–23. doi: 10.1023/A:1022312815649

140. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition (2022) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis 22:e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

141. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999) Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA 282:1737–1744. doi: 10.1001/jama.282.18.1737

142. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B (2006) A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med 166:1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092

143. Stallmach A, Kesselmeier M, Bauer M, Gramlich J, Finke K, Fischer A, Fleischmann-Struzek C, Heutelbeck A, Katzer K, Mutschke S, Pletz MW, Quickert S, Reinhart K, Stallmach Z, Walter M, Scherag A, Reuken PA (2022) Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients after sepsis: is there a specific constellation? Infection 50:661–669. doi: 10.1007/s15010-021-01733-3

144. Stoet G (2010) PsyToolkit: A software package for programming psychological experiments using Linux. Behav Res Methods 42:1096–1104. doi: 10.3758/BRM.42.4.1096

145. Stoet G (2017) PsyToolkit: A Novel Web-Based Method for Running Online Questionnaires and Reaction-Time Experiments. Teach Psychol 44:24–31. doi: 10.1177/0098628316677643

146. Suh H-W, Kwon C-Y, Lee B (2023) Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. Healthcare 11:1095. doi: 10.3390/healthcare11081095

147. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ (2021) 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 8:416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

148. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ (2021) Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry 8:130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4

149. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, McCorkell L, Nadkarni GN, Parthasarathy S, Singh U, Walker TA, Selvaggi CA, Shinnick DJ, Schulte CCM, Atchley-Challenner R, Horwitz LI, Foulkes AS, RECOVER Consortium Authors for the RECOVER Consortium (2023) Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. JAMA. doi: 10.1001/jama.2023.8823

150. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD (2012) A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci Biobehav Rev 36:747–756. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009

151. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, Huggins CF, Kwong ASF, Silverwood RJ, Di Gessa G, Bowyer RCE, Northstone K, Hou B, Green MJ, Dodgeon B, Doores KJ, Duncan EL, Williams FMK, Steptoe A, Porteous DJ, McEachan RRC, Tomlinson L, Goldacre B, Patalay P, Ploubidis GB, Katikireddi SV, Tilling K, Rentsch CT, Timpson NJ, Chaturvedi N, Steves CJ (2022) Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. Nat Commun 13:3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0

152. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T, Garvy BA (2023) Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats Long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. Front Immunol 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033651

153. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P (2021) Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. Curr Cardiol Rev 17:e160721189770. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854

154. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, Sakurada Y, Matsuda Y, Yamamoto K, Nakano Y, Hasegawa T, Yamamoto Y, Otsuka Y, Hagiya H, Kataoka H, Ueda K, Otsuka F (2022) Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. Medicina (Mex) 58:850. doi: 10.3390/medicina58070850

155. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O'Connor L, Leavy D, O'Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Ni Cheallaigh C, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS ONE 15:e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784

156. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, Clark A, Ntatsaki E, Vassiliou VS (2023) Risk Factors Associated With Post−COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750

157. Underhill RA (2015) Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease. Med Hypotheses 85:765–773. doi: 10.1016/j.mehy.2015.10.011

158. Van Diest I, Verstappen K, Aubert AE, Widjaja D, Vansteenwegen D, Vlemincx E (2014) Inhalation/Exhalation Ratio Modulates the Effect of Slow Breathing on Heart Rate Variability and Relaxation. Appl Psychophysiol Biofeedback 39:171–180. doi: 10.1007/s10484-014-9253-x

159. Wallston BD, Wallston KA (1978) Locus of control and health: a review of the literature. Health Educ Monogr 107–117. doi: 10.1177/109019817800600102

160. Wallston KA (1982) HEALTH EDUCATION and BEHAVIORAL SCIENCE Health Locus of Control. https://nursing.vanderbilt.edu/projects/wallstonk/pdf/A21.pdf. Abgerufen am 22.5.2024

161. Wallston KA (2005) The Validity of the Multidimensional Health Locus of Control Scales. J Health Psychol 10:623–31. doi: 10.1177/1359105305055304

162. Wallston KA Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales: Form A | wallstonk | projects | School of Nursing | Vanderbilt University. https://nursing.vanderbilt.edu/projects/wallstonk/form_a.php. Abgerufen am 4.8.2024

163. Wallston KA Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales | wallstonk | projects | School of Nursing | Vanderbilt University. https://nursing.vanderbilt.edu/projects/wallstonk/index.php. Abgerufen am 7.8.2024

164. Wallston KA, Wallston BS, DeVellis R (1978) Development of the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales. Health Educ Monogr 6:160–170. doi: 10.1177/109019817800600107

165. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, Ahern S, Carty PG, O'Brien KK, O'Murchu E, O'Neill M, Smith SM, Ryan M, Harrington P (2020) SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. J Infect 81:357–371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067

166. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, Kang JH, Weisskopf MG, Branch-Elliman W, Roberts AL (2022) Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post–COVID-19 Conditions. JAMA Psychiatry 79:1081–1091. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2640

167. Wolfle LM, List JH (2004) Temporal Stability in the Effects of College Attendance on Locus of Control, 1972–1992. Struct Equ Model. doi: 10.1207/s15328007sem1102_6

168. Wolinsky FD, Vander Weg MW, Martin R, Unverzagt FW, Willis SL, Marsiske M, Rebok GW, Morris JN, Ball KK, Tennstedt SL (2010) Does Cognitive Training Improve Internal Locus of Control Among Older Adults? J Gerontol Ser B 65B:591–598. doi: 10.1093/geronb/gbp117

169. Wood E, Hall KH, Tate W (2020) Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? Chronic Dis Transl Med 7:14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002

170. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun 87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

171. Yasuma F, Hayano J (2004) Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm? CHEST 125:683–690. doi: 10.1378/chest.125.2.683

172. Yong SJ, Liu S (2022) Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. Rev Med Virol 32:e2315. doi: 10.1002/rmv.2315

173. Yu X, Fumoto M, Nakatani Y, Sekiyama T, Kikuchi H, Seki Y, Sato-Suzuki I, Arita H (2011) Activation of the anterior prefrontal cortex and serotonergic system is associated with improvements in mood and EEG changes induced by Zen meditation practice in novices. Int J Psychophysiol 80:103–111. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.02.004

174. Yuan H, Silberstein SD (2016) Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. Headache J Head Face Pain 56:71–78. doi: 10.1111/head.12647

175. Zaccaro A, Piarulli A, Laurino M, Garbella E, Menicucci D, Neri B, Gemignani A (2018) How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. Front Hum Neurosci 12:353. doi: 10.3389/fnhum.2018.00353

176. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, Alwan NA (2022) Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. PLoS ONE 17:e0264331. doi: 10.1371/journal.pone.0264331

177. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, Finci S, Polak N, Fishlev G, Korin C, Shorer R, Parag Y, Sova M, Efrati S (2022) Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. Sci Rep 12:11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0

Danksagung

Dieser Absatz wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Dieser Absatz wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.