

S1-Leitlinie „Long/Post-Covid“

*unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.*



Leitlinienkoordination und wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. A. Rembert Koczulla

Professur für Pneumologische Rehabilitation an der Philipps Universität Marburg
Chefarzt Fachzentrum Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Lehrkrankenhaus der Philipps
Universität Marburg und PMU Salzburg



S1-Leitlinie Long/Post-COVID

(Stand 30.05.2024)

Gültigkeit der Leitlinie: bis zum 29.05.2025

Koczulla, AR¹, Ankermann, T¹¹, Behrends, U^{18,31}, Berlit, P⁶, Brinkmann, F¹¹, Frank, U²⁰, Gloeckl, R¹, Gogoll, C¹, Häuser, W¹⁷, Hohberger, B²⁵, Huber, G²⁴, Hummel, T¹³, Köllner, V²⁷, Krause, S²⁸, Kronsbein, J², Maibaum, T³, Mooren, FC³³, Pecks, U¹⁹, Peters, EMJ^{4,5}, Peters S²⁴, Pfeifer, M^{1,29}, Platz, T⁸, Pletz, M¹², Pongratz, G³⁰, Powitz, F⁹, Rabe, KF¹, Scheibenbogen C¹⁶, Schieffer, E³², Schneider, D²², Simon, P²⁴, Stallmach, A^{10,35,36}, Stegbauer, M², Thöne-Otto, A²¹, Töpfer N²⁶, von Versen-Höynck, F²³, Wagner, HO³, Waller, C¹⁵, Walter, M³⁴, Widmann, CN²¹, Wienbergen, H⁷, Winterholler, C.²⁰, Wirtz, H¹, Zwick, RH¹⁴

Die fachspezifischen Kapitel sind federführend von den Fachgesellschaften erstellt worden und spiegeln zum Teil die fachspezifische Sicht auf die Datenlage wider.

- 1 Deutsche Gesellschaft f. Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
- 2 Deutsche gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV)
- 3 Deutsche Gesellschaft f. Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- 4 Deutsche Gesellschaft f. Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
- 5 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- 6 Deutsche Gesellschaft f. Neurologie (DGN)
- 7 Deutsche Gesellschaft f. Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
- 8 Deutsche Gesellschaft f. Neurorehabilitation (DGNR) und Redaktionskomitee S2k-LL COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation
- 9 Bundesverband der Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin e.V. (BdP)
- 10 Deutsche Gesellschaft f. Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)
- 11 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
- 12 Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) / Sektion Infektiologie
- 13 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)
- 14 Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
- 15 Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
- 16 Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
- 17 Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
- 18 MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC), Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

- 19 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
- 20 Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V. (DBL)
- 21 Gesellschaft für Neuropsychologie e.V. (GNP)
- 22 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- 23 Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM)
- 24 Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e.V. (DVGS)
- 25 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- 26 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
- 27 Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
- 28 Deutsche Gesellschaft für Klinische Psychotherapie, Prävention und Psychosomatische Rehabilitation (DGPPR)
- 29 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- 30 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)
- 31 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)
- 32 Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)
- 33 Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (Deutscher Sportärztebund) e.V. (DGSP)
- 34 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
- 35 Ärztinnen- und Ärzteverband Long COVID e.V.
- 36 Deutsche Gesellschaft f. Infektiologie e.V. (DGI)

Koordinierender und korrespondierender Autor: A. Rembert Koczulla.

Ko-Koordinator und korrespondierender Autor: C. Gogoll.

Die Leitlinie wurde über die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) angemeldet und koordiniert.

Die Leitlinie wurde final von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Kommentare wurden zum Teil schon übernommen bzw. werden bei der nächsten Aktualisierung diskutiert. Die Leitlinie wird von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) mitgetragen.

Abstrakt:

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat 2021 die S1-Leitlinie Long/Post-COVID initiiert. In einem breiten interdisziplinären Ansatz wurde diese S1-Leitlinie basierend auf dem aktuellen Wissensstand gestaltet.

Die klinische Empfehlung beschreibt die aktuellen Long/Post-COVID-Symptome, diagnostische Ansätze und Therapien.

Neben der allgemeinen und konsentierten Einführung wurde ein themenspezifischer Zugang gewählt, der den aktuellen Wissensstand zusammenfasst. Für den Inhalt der fachspezifischen Kapitel sind die jeweiligen, spezialisierten Autor*innen und Fachgesellschaften verantwortlich.

Die Leitlinie hat einen explizit praktischen Anspruch und wird basierend auf dem jeweils aktuellen Wissensstand vom Autor*innenteam weiterentwickelt und adaptiert.

Was ist neu?

Das Update der Leitlinie beinhaltet neben der Aktualisierung der bereits vorhandenen Kapitel ein neues Kapitel zu Long/Post Covid und Rheumatologie sowie ein weiteres Kapitel zur Bewegungstherapie.

Es ist im Verlauf die Anhebung des Leitlinien-Niveaus geplant.

Abstract:

The German Respiratory Society initiated 2021 the S1 guideline Long/Post-COVID. In a broad interdisciplinary approach, this S1 guideline was designed based on the current state of knowledge.

The clinical recommendations describe current Long/Post-COVID symptoms, diagnostic approaches, and therapies.

In addition to the general and consensus introduction, a subject-specific approach was taken to summarize the current state of knowledge. Responsible for the subject-specific chapters are the respective, specialized authors and medical societies.

The guideline has an explicit practical claim and will be further developed and adapted by the author team based on current knowledge.

What's new?

The actual update of this living guideline includes updates of most of the chapters, and new ones on Long/Post Covid and rheumatology as well as another chapter on exercise therapy.

It is planned to raise the guideline level in the course of time.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	10
2 Long COVID/Post-COVID-Syndrom.....	11
2.1 Definition der Begrifflichkeiten	11
2.2 Prävalenz von Long/Post-COVID-Symptomen	12
3 Kernaussagen.....	12
4 Pathogenese	13
5 Therapeutische Intervention und Vakzination	13
6 Hausärztlicher Versorgungsalgorithmus.....	13
6.1 Primärärztliche (haus-, kinder- und jugendärztliche) Versorgung.....	13
6.2 Funktioneller Status.....	14
7 Allgemeinmedizinische Aspekte	15
7.1 Einleitung	15
7.2 Brauchen geriatrische Patient*innen ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?.....	15
8 Fatigue.....	16
8.1 Einleitung	16
8.2 Diagnostikempfehlungen	17
8.3 Therapieoptionen	17
9 Schmerzen	18
9.1 Empfehlungen zur Diagnostik.....	19
9.2 Therapieoptionen	19
10 Dermatologische Aspekte.....	19
10.1 Einleitung	19
10.2 Pathogenese dermatologischer Symptome.....	20
10.3 Diagnostikempfehlungen	20
10.4 Therapieoptionen	20

10.5	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	20
11	Gynäkologische und reproduktionsmedizinische Aspekte	21
11.1	Einleitung	21
11.2	Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die weibliche Fertilität	21
11.3	Empfehlung	23
11.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	23
12	HNO-spezifische Aspekte.....	24
12.1	Riechstörungen	24
12.1.1	Einteilung	24
12.1.2	Diagnostikempfehlungen	25
12.1.3	Endoskopische Untersuchung der Nase / Bildgebung	25
12.2	Therapieoptionen	25
12.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	26
13	Kardiologische Aspekte	26
13.1	Diagnostische Maßnahmen.....	27
13.2	Therapieoptionen	27
13.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	28
14	Neurologische Aspekte.....	30
14.1	Einleitung	30
14.2	Diagnostikempfehlungen	31
14.3	Therapieoptionen	32
14.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	32
15	Neuropsychologische Aspekte	32
15.1	Einleitung	32
15.2	Diagnostikempfehlungen	32
15.3	Therapieoptionen	33
15.4	Häufig gestellte praxisrelevante Frage.....	33
16	Ophthalmologische Aspekte	33
16.1	Einleitung	33
16.2	Diagnostikempfehlung	34
16.3	Therapieoptionen	34

16.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	35
17	Pädiatrische Aspekte.....	35
17.1	Einführung	35
17.2	Empfehlungen zur Diagnostik.....	36
17.3	Therapieoptionen	37
17.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	37
18	Pneumologische Aspekte	38
18.1	Diagnostikempfehlungen	38
18.1.1	Dyspnoe/thorakale Beschwerden.....	38
18.1.2	Schlafmedizinische Störungen (Ein- und Durchschlafstörung)	39
18.1.3	Husten.....	39
18.2	Therapieoptionen	39
18.2.1	Pneumologische Rehabilitation	39
18.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	40
19	Psychische Aspekte	41
19.1.1	Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen	41
19.1.2	Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen.....	42
19.2	Diagnostikempfehlungen	43
19.3	Behandlungsoptionen.....	44
19.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	45
20	Rheumatologische Aspekte	45
20.1	Einleitung	45
20.2	Diagnostische Aspekte	46
20.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	46
21	Rehabilitation	47
21.1	Einleitung	47
21.2	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen	48
21.3	Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation.....	52
21.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur indikationsspezifischen Rehabilitation.....	52
21.4.1	Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten / Beruf	55
22	Schlussbemerkungen	57
23	Supplement	58

23.1	Infektiologisch/immunologische Aspekte	58
23.1.1	Persistenz von Viren bzw. Virusbestandteilen	58
23.1.2	Anhaltende Immunaktivierung/Autoantikörper	58
23.1.3	Diagnostikempfehlungen	58
23.2	Primärärztliche Aspekte	59
23.2.1	Fatigue	59
23.2.2	Dyspnoe (Ruhe –/Belastung-) Husten	59
23.2.3	Kopfschmerzen	60
23.2.4	Riech- und Schmeckstörungen	60
23.2.5	Schlafstörungen	60
23.2.6	Allgemeine Schmerzen	60
23.2.7	Psychische Beschwerden	60
23.3	Logopädische Aspekte	61
23.3.1	Kognitive Kommunikationsstörungen	61
23.3.2	Dysphagien	61
23.3.3	Dysphonien	62
23.3.4	Refraktärer Husten	62
23.3.5	Logopädie bei Fatigue	63
23.4	Neuropsychologische Aspekte	63
23.4.1	Anamnese, kognitives Screening	63
23.4.2	Personen unter 60 Jahren	64
23.4.3	Personen ab 60 Jahren:	64
23.4.4	Einstufung neurokognitiver Ergebnisse	65
23.4.5	Ergänzung pädiatrisches neuropsychologisches Konsil	65
23.4.6	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen	65
23.5	Aspekte der Begutachtung	66
23.6	Bewegungstherapeutische Aspekte	66
23.6.1	Wiederaufnahme des Leistungssports	69
24	Abbildungen	71
25	Literatur	78
26	Abkürzungsverzeichnis	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Pragmatische Einteilung der Symptomhäufigkeit von Long/Post-COVID nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit	71
Abbildung 2. Überblick über COVID-19 Nomenklatur bei erwachsenen Patient *innen gemäß dem National Institute for Health Care Excellence (NICE)	71
Abbildung 3. Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Long/Post-COVID-Studienpopulationen (übersetzte Grafik aus [421]).....	72
Abbildung 4. Primärärztliche Betreuung	73
Abbildung 5. Flussdiagramm für den Selbstbericht von Patient*innen auf der Long/Post-COVID-Skala des funktionellen Status.....	73
Abbildung 6. Die Long/Post-COVID-Nachsorge hat häufig einen interdisziplinären Charakter.....	74
Abbildung 7. Vorschlag eines Modells praxisorientierter Versorgungswege (der Grad der individuellen Belastbarkeit ist dabei zu beachten).....	75
Abbildung 8. Mögliche Organschäden durch mögliche multifaktorielle Ursachen von Long/Post-COVID	75
Abbildung 9: Mögliche Einflüsse auf den Long/Post-COVID-Verlauf.....	76
Abbildung 10. Logopädische Diagnostik und Therapie bei Long/Post-COVID	77
Abbildung 11. Anpassungen im Alltag nach dem 3-P-Prinzip	77
Abbildung 12. Heuristik zur Trainingsempfehlung	77
Abbildung 13: Exemplarische Abbildung einer „COVID Zehe“	78

Bei der vorliegenden S1-Leitlinie handelt es sich um einen klinisch-praktischen Leitfaden, der bei Long/Post-COVID begründenden Symptomen eine diagnostisch-therapeutische Orientierung auf dem Boden einer noch begrenzten Datenlage liefern soll. In dieser Leitlinie wird insbesondere dem klinischen Versorgungsweg Rechnung getragen. Die Leitlinie wurde von der Leitliniengruppe auf dem Wege der Konsensbildung innerhalb der Gruppe erstellt. Die Änderungen wurden allen Mitgliedern der Leitliniengruppe vor der zweiten Sitzung freigegeben und die Möglichkeit der Kommentierung gegeben. Ausgewählte Autorinnen und Autoren haben die Änderungen nach Abstimmung durch die Leitliniengruppe eingearbeitet. Bei allen Aussagen kann von einer mehrheitlichen Verabschiedung innerhalb der Leitliniengruppe ausgegangen werden. Zeitnahe Aktualisierungen sollen bei Zunahme der Evidenz durchgeführt werden.

Umgang mit Interessenkonflikten:

Interessenkonflikte wurden über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ erhoben und unabhängig bewertet. Als geringer Konflikt wurden Tätigkeiten als Berater*innen bzw. Gutachter*innen und bezahlte Vorträge/Schulungen gewertet. Als moderate Konflikte wären die Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten, sowie industriegeförderte Forschungsvorhaben und klinische Studien mit einem Bezug zu Leitlinienthemen bewertet worden. Eigentümerinteressen, Arbeitsverhältnisse bei der Industrie und hoher Aktienbesitz an einzelnen Firmen mit Bezug zum Leitlinienthema wären als „hoher“ Interessenkonflikt bewertet worden.

Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Hohe Interessenskonflikte, die zum Ausschluss aus der Diskussion und Abstimmung geführt hätten, lagen nicht vor. Im Rahmen der Abstimmungen haben sich drei Teilnehmer aufgrund der Interessenkonfliktbewertung enthalten. Der Leitlinienkoordinator mit moderatem Interessenkonflikt wurde von der Leitliniengruppe bestätigt. Der Ko-Koordinator hatte keine Interessenkonflikte.

Verantwortlichkeiten:

Die Verantwortlichkeiten für die einzelnen fachspezifischen Abschnitte sowie deren Aktualisierungen liegen jeweils bei der entsprechenden Fachgesellschaft und deren Vertretern.

1 Einleitung

Das SARS-Coronavirus Typ 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*, SARS-CoV-2) war für die Pandemie mit der Coronavirus-Krankheit von 2019 (COVID-19) [1] verantwortlich. Sie hat zu globalen Krisen mit hohem Ressourcenverbrauch in Gesundheitssystemen geführt. COVID-19 (ICD U07.1 und U07.2) ist heute als Multiorgan-Krankheit mit einem breiten Spektrum von Manifestationen anerkannt und endemisch. Ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, gibt es nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion Patient*innen mit anhaltenden Beschwerden (Abbildung 1), die ab einer Zeitspanne von vier Wochen nach Infektion als Long COVID oder post-akute Folgen von COVID-19 (*post-acute sequelae of COVID-19, PASC*) [2] und bei Persistenz von mehr als zwölf Wochen (bei Kindern und Jugendlichen zwei Monaten) als Post-COVID-Syndrom (PCS) bezeichnet werden (Abbildung 2). Dieser Definitionsansatz ist analog zur Definition von NICE [3] und verfolgt einen zeitlich deskriptiven Ansatz.

Im Folgenden wird von PCS gesprochen, wenn nicht ausdrücklich Long COVID gemeint ist. Die genauen Ursachen für PCS sind bislang nicht bekannt.

Im ICD-10-GM findet sich der „post-COVID-Zustand nicht näher bezeichnet“ unter den Schlüsselnummern für besondere Zwecke als U09.9!. Diese Schlüsselnummer ist nur dann zu verwenden, wenn eine anderenorts klassifizierte Störung in Zusammenhang mit einer vorausgegangenen COVID-19 steht, COVID-19 aber nicht mehr vorliegt. Die Schlüsselnummer U08.9 wird eingesetzt, wenn weder U09.9! noch COVID-19 vorliegen, aber eine frühere, bestätigte COVID-19 den Gesundheitszustand einer Person beeinflusst oder zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führt.

Die Häufigkeit des Auftretens eines PCS variiert je nach untersuchter Patient*innenpopulation, den verwendeten diagnostischen Instrumenten, Vergleichspopulationen, SARS-CoV-2-Variante und vorhandener COVID-19-Immunisierung. Sie wird in Untersuchungen, in denen Patient*innen selbst ihre Symptome einschätzen, höher angegeben [4]. Die Häufigkeit korreliert bei Erwachsenen mit dem Ausmaß von Komorbiditäten [5, 6]. Ein Versuch, wesentliche beeinflussende Faktoren zu benennen, erfolgt in Abbildung 9. Die Unterschiede der Häufigkeit des PCS sind darin begründet. Entsprechend sind hier Arbeiten inkludiert, die die Prävalenz auf 3 - 6% schätzen.

In der Gesamtgruppe aller Patient*innen mit einem PCS können nach den aktuellen klinischen Erfahrungen mindestens vier verschiedene Patient*innenpopulationen, die in ihrer Teilhabe an Schule, Ausbildung, Beruf und sonstigem Sozialleben deutlich beeinträchtigt sein können, unterschieden werden:

1. Patient*innen, die wegen COVID-19 intensivmedizinisch behandelt wurden und an einem "Post-Intensive-Care-Syndrome" (PICS) [7] leiden,
2. Patient*innen, die in Folge einer SARS-CoV-2-Infektion mit zeitlicher Latenz an Folgekrankheiten wie z. B. kardiovaskulären Komplikationen, kognitiven Leistungsstörungen oder einer psychischen Störung erkranken,
3. Patient*innen mit einer Fatigue-Symptomatik und Belastungsintoleranz mit/ohne Dyspnoe und neurokognitiven Störungen („brainfog“),
4. Patient*innen mit Exazerbation einer bereits fachspezifisch versorgten Grunderkrankung.

In der Betreuung der Patient*innen mit PCS besteht die Herausforderung, zwischen SARS-CoV-2-bedingten unmittelbaren somatischen und psychischen Störungen, Verstärkung vorbestehender Morbiditäten sowie pandemiebedingten psychosozialen Belastungsfolgen zu differenzieren sowie

andere Beschwerdeursachen zu erkennen. Die umfangreiche Forschung zu PCS bietet dabei die einzigartige Möglichkeit, an dieser Beispielerkrankung Nachwirkungen und Langzeitfolgen, wie sie auch für andere Infektionskrankheiten beschrieben werden, biopsychosozial gut zu charakterisieren. Auf der Basis eines so gewonnenen, vertieften pathogenetischen Verständnisses können neue Strategien für die Therapie und Rehabilitation betroffener Patient*innen entwickelt werden, mit möglichst breiter Wirkung für deren medizinische Versorgung sowie darüber hinaus potenziell auch für Patient*innen mit anderen Postinfektionserkrankungen.

Die Aufreihung der Disziplinen beginnt mit der Infektiologie und der Allgemeinmedizin. Die Kapitel sind in alphabetischer Reihenfolge sortiert.

Patient*innen mit PCS geben sehr häufig eine krankhafte Erschöpfung, gleichbedeutend mit „Fatigue“, an. Dieses Symptom tritt auch nach einer Vielzahl anderer Viruserkrankungen auf. Das prominenteste Beispiel ist die Infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus (EBV), aber auch andere Erreger wie beispielsweise Humanes Herpesvirus Typ 1 (HHV1), Influenzaviren oder Rickettsien sind Verursacher einer post-infektiösen Fatigue-Symptomatik [8-10]. Das Vollbild eines post-infektiösen Chronischen Fatigue-Syndroms (synonym Myalgische Enzephalomyelitis, kurz ME/CFS) (ICD-10 GM G93.3, ICD-10 CM G93.32) ist möglich, die genauen Mechanismen bedürfen noch der weiteren Erforschung [11]. Patient*innen mit dem Erkrankungsbild werden im interdisziplinär erstellten Abschnitt Fatigue (Kapitel 8) gesondert besprochen.

2 Long COVID/Post-COVID-Syndrom

2.1 Definition der Begrifflichkeiten

Abbildung 2 bietet einen Überblick über die gängigsten Begrifflichkeiten zu Long COVID und PCS. Zudem wurden in der Literatur weitere Begriffe wie z.B. „post-acute sequelae of COVID-19“ (PASC), „post-acute COVID syndrome“ (PACS), „chronic COVID syndrome“ (CCS), „post-COVID-condition“ (PCC) oder „COVID-19 long-hauler“ beschrieben. In Anlehnung an den Cochrane Rehabilitation-Review [12] und eine internationale Delphi-Konferenz unter Beteiligung der WHO [13] kann eine der folgenden drei Kategorien herangezogen werden, um ein PCS-Syndrom zu diagnostizieren:

- 1) Symptome, die nach der akuten COVID-19 oder deren Behandlung fortbestehen,
- 2) neue Symptome, die nach dem Ende der akuten COVID-19-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.

Die meisten PCS-Betroffenen haben Symptome oder Beschwerden, die eine behandlungswürdige Einschränkung der Alltagsfunktion und Lebensqualität bewirken und einen negativen Einfluss auf Schule, Ausbildung, Familie, sonstiges Sozial- und/oder Arbeitsleben haben. Der Begriff PCS grenzt diese Patient*innen von Betroffenen mit anhaltenden, sie aber nicht wesentlich beeinträchtigenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion ab.

Vor dem Hintergrund der notwendigen Interventionsstudien zur Therapie der chronischen Langzeitfolgen im Sinne des PCS ist eine strenge Definition und Differenzierung zwischen Long COVID und PCS erforderlich, um die Effektivität der Ansätze vergleichbar einschätzen zu können.

2.2 Prävalenz von Long/Post-COVID-Symptomen

Die Symptome und deren Häufigkeit sind in den dazu publizierten unterschiedlichen Studien nicht unmittelbar vergleichbar. So wird diese durch die untersuchten Patient*innenpopulationen (Alter, Geschlecht, Land bzw. Weltregion, initial ambulant oder stationär/ auf ITS behandelt, etc.), die Größe der Patient*innenpopulationen und den Selektionsprozess der Patient*innen (z. B. populationsbasiert vs. symptomgetriggert), die Art des Infektionsnachweises (PCR, Schnelltest, Serologie, Anamnese), die eingesetzten Teststrategien allgemein und die Erfassung der Symptome (selbstberichtet vs. ärztlich diagnostiziert) beeinflusst. Auch führt eine uneinheitliche Definition der Begriffe „Long COVID“ bzw. „Post-COVID-Syndrom“ bzw. die Vermischung der Patient*innenpopulationen zu unterschiedlich berichteten Häufigkeiten. Nur einige Punkte, die in den bisher vorliegenden Studien sehr unterschiedlich sind, sind hier illustriert (Abbildung 3).

Ob die Prävalenz von PCS-Symptomen mit der Schwere der akuten SARS-CoV-2-Infektion korreliert, ist umstritten. Ein PCS kann auch nach initial asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion oder milder COVID-19 auftreten [14-16]. Auf der Grundlage der UK-Kohorte des COVID Infection Survey, Stand März 2023, leiden 2,9% der Gesamtbevölkerung an PCS, davon 69% mehr als 12 Monate und 41% berichten über anhaltende Beschwerden auch nach zwei Jahren (www.ons.gov.uk). Im Niedrigprävalenzbereich zeigten sich nach den ersten Wellen (Wildtyp, Alpha- und Delta-Variante) bei 13,3% der Test-positiven Studienteilnehmer*innen Symptome mit Dauer ≥ 28 Tage, bei 4,5% ≥ 8 Wochen und bei 2,3% ≥ 12 Wochen [17]. Insbesondere nach Einführung der Impfungen gegen COVID-19 ab Dezember 2020 aber auch durch die Omikron-Variante sank die Prävalenz deutlich und wurde in einer großen schwedischen Untersuchung zuletzt zwischen 0,4% (geimpfte Patient*innen) und 1,4% (ungeimpfte Patient*innen) angegeben [18]. Bei der Mehrzahl der Patient*innen kommt es im Verlauf zu einer Spontanheilung oder zu einer deutlichen Abschwächung der Symptome [19]. Die häufigsten im Zusammenhang mit PCS genannten Symptome sind unspezifisch.

3 Kernaussagen

- Wenn (neu aufgetretene) Symptome oder Beschwerden nach einer überstandenen SARS-CoV-2-Infektion den Verdacht auf PCS lenken, sind immer somatische und psychische Differentialdiagnosen zu bedenken und ggf. auszuschließen.
- Die Diagnose von PCS kann bislang weder durch eine einzelne Labor- oder technische Untersuchung noch durch ein Panel an Laborwerten diagnostiziert bzw. objektiviert werden. Ebenso schließen normale Laborwerte ein PCS nicht aus.
- Eine weiterführende spezialärztliche Abklärung kann angezeigt sein, wenn nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion Einschränkungen länger als drei (bei Minderjährigen zwei) Monate persistieren.
- Das komplexe Krankheitsbild PCS sollte bei Bedarf Zugriff auf eine sektorenübergreifende, interdisziplinäre sowie kontinuierliche Versorgung erhalten.
- Bei Patient*innen, die wegen der SARS-CoV-2-Infektion intensivmedizinisch behandelt wurden, sind ein mögliches „Post Intensive Care Syndrom, (PICS)“, u.a. mit „Critical Illness“ Polyneuropathie und/oder Myopathie (CIP, CIM), aber auch kognitive oder emotionale Beeinträchtigungen zu berücksichtigen. Diese Patient*innen bedürfen einer spezialisierten rehabilitativen Betreuung.

- In einer Richtlinie hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einzurichtende Versorgungsstrukturen für die Betroffenen definiert [20]. (Anmerkung: zum Zeitpunkt der Freigabe der Leitlinie ist das Dokument noch nicht im Bundesanzeiger veröffentlicht).

4 Pathogenese

Die Pathogenese von PCS ist nicht geklärt und wahrscheinlich auch nicht bei jedem Patienten gleich [21-24]. Deshalb existieren bislang auch weder ein Biomarker noch ein spezifisches diagnostisches Testverfahren. Mögliche Mechanismen sind nach Infektion oder COVID-19-Therapie persistierende Gewebeschäden, eine Persistenz von Viren oder Virusbestandteilen, eine metabolische Störung, eine chronische (Hyper-)inflammation, eine Koagulopathie und/oder Autoimmunphänomene (Abb. 6 und Abschnitt Immunologie im Supplement) [25-28]. Analoge post-infektiöse Syndrome sind im Zusammenhang mit anderen Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen seit gut 100 Jahren in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben [29].

5 Therapeutische Intervention und Vakzination

Gesicherte medikamentöse therapeutische Interventionen bei PCS sind bisher nicht bekannt. Zurzeit werden eine Vielzahl von medikamentösen Behandlungsansätzen oder anderen therapeutischen Verfahren (Immunadsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie, etc.) in klinischen Studien überprüft. Wenn es auch positive Fallberichte und kleinere Fallserien geben mag, ist aktuell von einer unkontrollierten Anwendung dringend abzuraten.

Aufgrund fehlender Langzeitdaten gibt es keine generelle Empfehlung zur Einnahme von Nahrungsmittelergänzungsmitteln und Symbiotika bei PCS [30].

Eine COVID-19-Impfung kann das Risiko von PCS reduzieren, allerdings deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine COVID-19-Impfung nach SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektion nur einen Teilschutz vor PCS bietet [31, 32]. Die Effektivität einer therapeutischen COVID-19-Vakzinierung bei PCS ist nicht gesichert [33-35].

Empfehlung: Die COVID-19-Impfung soll nach aktuell gültigen STIKO-Empfehlungen erfolgen [36]. Abgesehen von symptomatischen Behandlungsmaßnahmen, sollten medikamentöse Therapien und andere Interventionen beim PCS nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

6 Hausärztlicher Versorgungsalgorithmus

6.1 Primärärztliche (haus-, kinder- und jugendärztliche) Versorgung

In der primärärztlichen Versorgung sind eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich neurologischem, funktionellem und psychischem Status zu empfehlen (s. Abb. 4). Die gezielte Befunderhebung unter besonderer Berücksichtigung neu aufgetretener oder vermehrt und verändert auftretender Symptome und Einschränkungen vorbestehender Erkrankungen. Eine Basisdiagnostik im Labor sollte sich dem anschließen.

Empfehlung: Nach primärärztlicher Basisdiagnostik ist bei klinischer Stabilität der Symptomatik bei den Betroffenen in den ersten drei (bei Kindern und Jugendlichen zwei) Monaten zunächst ein abwartendes Vorgehen unter primärärztlicher Betreuung möglich.

Empfehlung: Bei Warnhinweisen in der Basisdiagnostik sowie klinischer Verschlechterung oder Unklarheiten sollte den Betroffenen eine vertiefende Diagnostik und/oder eine Überweisung an geeignete Fachdisziplinen angeboten werden.

Empfehlung: Eine erhöhte Aufmerksamkeit und ein Vorgehen entsprechend den Prinzipien der psychosomatischen Grundversorgung ist bei den nachfolgenden Symptomen frühzeitig zu empfehlen, u.a. um einer möglichen Chronifizierung vorzubeugen:

- Ähnliche somatische oder psychosomatische Beschwerden in der Anamnese
- Hohe psychosoziale Belastung
- Frühere gehäufte Konsultationen mit unergiebigem somatischer Diagnostik

Als **Warnhinweise** sind ein schlechter Allgemeinzustand, eine signifikante Gewichts- bzw. -abnahme, unerklärliche oder neu aufgetretene neurologische Auffälligkeiten (Sensibilität, Motorik, Schlucken, Sprache und Kognition), neue Schmerzsymptomatik, eine ausgeprägte unverhältnismäßige Erschöpfung bereits nach geringer Belastung, schlechte oder sich verschlechternde somatische oder psychische Befunde sowie unerklärliche Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik und ein erhebliches Teilhabedefizit zu verstehen. Diese sollten Anlass zu einer vertiefenden ggf. fachspezifischen Diagnostik oder einer Überweisung z. B. in eine Post-COVID-Ambulanz geben.

Auch sollte dem Symptom der Fatigue (siehe spezifisches Kapitel), vor allem in Kombination mit geringer Belastbarkeit, besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Für die Evaluation können spezifische Fragebögen genutzt werden.

6.2 Funktioneller Status

Zur Einschätzung des funktionellen Status bei PCS bietet sich die von Klok et al. [37] entwickelte Skala an, die mittlerweile anhand einer großen Kohorte validiert wurde [38] (Abbildung 5). Patient*innen, die "leichte", "mäßige" oder „schwere“ Funktionseinschränkungen angaben, wiesen signifikant häufigere und intensivere Symptome auf, hatten eine reduzierte Lebensqualität und waren bei der Arbeit und bei üblichen Alltagsaktivitäten eingeschränkt [38]. Patient*innen, die „keine“ oder „vernachlässigbare“ Funktionseinschränkungen angaben, zeigten hinsichtlich der o.a. Aspekte keine signifikanten Limitationen. Diese einfach anzuwendende Funktionsskala hat bei symptomatischen erwachsenen PCS-Patient*innen eine hohe Aussagekraft in der Langzeit-Nachverfolgung der funktionellen Einschränkungen. Dieser Ansatz hat allerdings Schwächen. So ergeben sich z. B. Limitierungen bei jüngeren Patient*innen mit ambulant überwundener SARS-CoV-2-Infektion, die ihre schulische oder berufliche Tätigkeit wiederaufgenommen haben, aber bei der Erfüllung ihrer Tätigkeiten im Alltag bemerken, dass ihre Leistungsfähigkeit noch nicht das Niveau vor der Erkrankung wiedererlangt hat. Da die Skala nur für Erwachsene gilt, sollte bei Kindern und Jugendlichen unter anderem die Bewältigung der Alltagsanforderungen, inklusive Schulunterricht, Ausübung der vorbestehenden Hobbies und Kontakt zu Freund*innen erfragt werden.

Abbildung 7 stellt einen pragmatischen Versorgungsalgorithmus für Patient*innen mit PCS dar.

7 Allgemeinmedizinische Aspekte

(Empfehlungen zur allgemeinmedizinischen Diagnostik und Therapie siehe Supplement Primärärztliche Aspekte)

7.1 Einleitung

Den hausärztlichen Praxen kommen als häufig primär Versorgenden eine wichtige Rolle zu. Ein Basisleitfaden ist im Supplement Primärärztliche Aspekte hinterlegt. Die DEGAM-Leitlinien Müdigkeit [39], Schwindel [40], Husten [41] und Überversorgung [42], sowie der Expertenkonsens zu ME/CFS [43] und die publizierte NICE-Leitlinie zu ME/CFS [44] bieten weitere Orientierung an.

- Grundsätzlich soll die gute Prognose kommuniziert werden.
- Es sollte eine symptomorientierte Therapie, je nach Bedarf bei ärztlichen und nicht-ärztlichen Leistungserbringern angeboten werden.
- Es sollte eine psychosomatische Grundversorgung angeboten werden.
- Es sollte eine psychosoziale Betreuung initiiert werden.
- Die Koordination der fakultativ erforderlichen spezialisierten Behandlung, ggf. erneuter stationärer Therapie, bzw. rehabilitativen Maßnahmen sollte angeboten werden.
- Die Absprache mit nicht-ärztlichen Leistungserbringern im Gesundheitswesen (Physiotherapie, Sport-/Bewegungstherapie, Ergotherapie, psychologische Psychotherapie, Neuropsychologie, Logopädie, Ernährungsberatung, Pflegedienst, Sozialdienst, Soziotherapie, Apotheken...) sollte ggf. initiiert werden.
- Belastungsintoleranz sollte erkannt und Überlastung zukünftig vermieden werden.
- Es sollte eine engmaschige Zusammenarbeit mit Behörden (auch Schulen), Krankenkassen und Rentenversicherungsträgern angestrebt werden.
- Eine Heilmittelversorgung sollte bei Bedarf initiiert werden.
- Die Beantragung eines angemessenen Grades der Behinderung und/oder Pflegegrades sollte gegebenenfalls nach zeitlicher Latenz (mind. sechs, eher 12 Monate) diskutiert werden.

Bei Hinweisen auf eine berufsbedingte Ursache sollte frühzeitig an eine Meldung an den zuständigen betriebsärztlichen Dienst und die Berufsgenossenschaft gedacht werden: <https://www.bgw-online.de/bgw-online-de/presse/corona-berufskrankheit-unterstuetzung-post-covid-betroffene-64146>

Hinweis: In einer noch nicht durch das BMG freigegebenen Richtlinie hat der G-BA einzurichtende Versorgungsstrukturen für die Betroffenen definiert.

7.2 Brauchen geriatrische Patient*innen ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?

Bei geriatrischen Patient*innen kann es neben den häufigen grippeähnlichen Symptomen zu einer kognitiven Verschlechterung, Verwirrtheit, Fatigue und Sturzgefahr kommen. Diese unspezifischen Symptome können Hinweise auf schwerwiegende, von Post-COVID unabhängige Erkrankungen wie z. B. Thrombose, Dehydratation oder Delir sein.

Empfehlung:

1. Es sollte eine regelmäßige Überprüfung der Vitalparameter, aber auch der sensorischen, motorischen und kognitiven Funktionen erfolgen.
2. Bei Hinweisen auf Verschlechterung sollten u.a. Sauerstoffsättigung, D-Dimere, das Differential-Blutbild (Lymphopenie), Kreatinin und die Elektrolyte kontrolliert werden.
3. Sowohl die Angehörigen als auch die Sozial- und Pflegedienste, Physio-, Sport-/Bewegungs-, Ergotherapeut*innen und Logopäd*innen sollten frühzeitig mit eingebunden werden [45].

8 Fatigue

Fatigue ist ein sehr häufiges Symptom im Rahmen von PCS, welches in der Regel mit anderen Beschwerden in Kombination auftritt. Aus diesem Grund wurden die damit verbundenen Fragen in einem interdisziplinären Kapitel abgehandelt.

8.1 Einleitung

Unabhängig von der Schwere der akuten COVID-19 berichten Patient*innen sehr häufig von Fatigue [46]. Fatigue kann generell durch eine Vielfalt von Körper- und Organfunktionsstörungen bedingt sein und ist mit unterschiedlichen Krankheitsentitäten assoziiert. Eine (objektivierbare) körperliche, kognitive (z.B. konzentrierte oder memorative) oder emotionale Minderbelastbarkeit (z.B. bei Depression) können einzeln oder kombiniert zur Entstehung einer Fatigue beitragen. Aber auch der individuelle Umgang mit Fatigue (motivational-volitionale Faktoren, Coping-Verhalten, Schlafgewohnheiten, körperliche Aktivität) stellt generell einen wichtigen Faktor dar [47].

Fatigue ist eine oft stark einschränkende, zu den vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessernde, subjektive Erschöpfung auf somatischer, kognitiver und/oder psychischer Ebene. Wenn bei Patient*innen im Alter unter 60 Jahren über mehr als sechs (Erwachsene) bzw. drei (Kinder und Jugendliche) Monate eine schwere Fatigue mit Belastungsintoleranz, kognitive Störungen, Schlafstörungen, Schmerzen, Kreislaufprobleme und ein grippeähnliches Krankheitsgefühl, besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer ME/CFS [48]. International werden für die Diagnosestellung die Screeningkriterien des Institute of Medicine (IOM) [49] sowie die strengeren Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) empfohlen [50]. Für Kinder und Jugendliche wurden daneben auch altersadaptierte Diagnosekriterien vorgeschlagen [51].

Auch Kinder und Jugendliche mit PCS klagen häufig über Fatigue und damit kombinierte Symptome [52, 53], einzelne Kinder und Jugendliche entwickeln ein ME/CFS [54]. Die Post-COVID-Fatigue findet sich verteilt über alle Altersgruppen mit einem Überwiegen weiblicher Patient*innen im postpubertären Alter. Diese geht häufig (88%) mit Belastungsintoleranz und PEM einher [55].

Zu beachten ist allerdings, dass Fatigue zu den häufigsten Symptomen in der Allgemeinmedizin gehört [39, 56] und deshalb eine sehr sorgfältige Differenzialdiagnostik erfordert. Vor der voreiligen Übernahme eines Kausalzusammenhangs muss also gewarnt werden.

Die Relevanz von Fatigue mit Belastungsintoleranz für die Bewältigung des Alltags, inklusive Schule, Ausbildung und Beruf ist hoch. Die genaue Häufigkeit von ME/CFS im Kontext von PCS ist noch unklar, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen [57]. Es besteht oft eine Komorbidität mit dem Fibromyalgiesyndrom und dem posturalen (orthostatischen) Tachykardiesyndrom (PoTS) [25]. Im Falle von ME/CFS ist die psychosoziale Teilhabe und Lebensqualität in der Regel deutlich reduziert.

8.2 Diagnostikempfehlungen

Zur allgemeinen Einschätzung von Symptomatik und Schweregrad der Fatigue verweisen wir auf die S3-Leitlinie zu Müdigkeit. Auch zur Erfassung der PEM [55, 58] und zu ME/CFS-Diagnosealgorithmen [55] sind Fragebögen inklusive „patient-reported outcome measures“ (PROMs) verfügbar und können in deutscher Übersetzung auf der Seite des Charité-Fatigue Centrums heruntergeladen werden [55, 58]. Die kanadischen Konsensuskriterien (CCC), die des Institute of Medicine (IOM) und gegebenenfalls pädiatrische Kriterien können mit einem einzigen, altersadaptierten Fragebogen (Munich Berlin Symptom Questionnaire, MBSQ) im Arztgespräch evaluiert werden [54]. Die individuell berichteten Symptome (körperlich, kognitiv, emotional) sollten eruiert werden und differentialdiagnostisch andere organische oder psychische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Dabei können abhängig vom klinischen Bild weitere PROMs hilfreich sein (z.B. Screeningfragen für Depression, Schlaf- und Angststörungen, siehe Kapitel „psychische Aspekte“). Die klinische Diagnostik beinhaltet neben einer ausführlichen Anamnese eine umfassende körperliche Untersuchung, eine sich an der S3-Leitlinie Müdigkeit [39] orientierende Labordiagnostik und ggf. die Einbeziehung verschiedener Fachkonsile zur Abklärung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene. Wegen der therapeutischen Relevanz wird bei hinweisenden Symptomen orthostatischer Intoleranz oder Tachykardieanfällen ein Orthostasetest (z.B. passiver 10-Minuten-Stehetest, Kipptisch-Test) empfohlen. Die repetitive Messung der Handkraft über wenige Minuten mittels eines mobilen Handdynamometers ist eine einfache Methode, um die körperliche Fatigue zu erfassen [59, 60]. Eine aktuelle Studie mit erwachsenen PCS-Patient*innen zeigt, dass die Handkraft im Monat 6 auch prognostisch relevant ist und sich Fatigue und Belastungsintoleranz bei einem Teil der Patient*innen über 18 Monate gebessert hat, jedoch nicht bei den an ME/CFS Erkrankten [39, 61].

8.3 Therapieoptionen

Ziel der Therapie sollte eine Symptumlinderung, sowie die bestmögliche Vermeidung einer Chronifizierung sein. Dazu gehören die Förderung des Schlafs, Schmerztherapie, Kreislaufsupport, Maßnahmen zur Stressreduktion und Entspannung, Stärkung von persönlichen Ressourcen, die Unterstützung eines adäquaten Coping-Verhaltens (z.B. weder Überforderung noch inadäquate Vermeidung von Aktivitäten) sowie die Unterstützung durch geeignete Hilfsmittel und sozialmedizinische Maßnahmen. Je nach individueller Symptomatik (körperlich, kognitiv und/oder emotional) kommen unterschiedlich gewichtet zusätzlich eine kontrollierte Anleitung zu körperlicher Aktivität bzw. dosiertem körperlichem Training oder Belastungstherapie sowie Ergotherapie (einschließlich Training der kognitiven Leistungsfähigkeit) (siehe Kapitel Neuropsychologie und Rehabilitation) [62] zum Einsatz und/oder eine psychotherapeutische bzw. psychopharmakologische Behandlung.

Ein kognitiv-behaviorales Modell der Fatigue geht davon aus, dass eine Krankheit (in diesem Fall COVID-19) die Fatigue auslöst und nachfolgend kognitiv-verhaltensbedingte Variablen die Fatigue aufrechterhalten, wobei diese Faktoren therapeutisch modifiziert werden können. Auf diesem

Modell basierende kognitive Verhaltenstherapie kann die Fatigue-Symptomatik bessern und kann daher angeboten werden [63].

Eine Untergruppe der Patient*innen mit PEM hat eine ggf. stark gestörte Toleranz gegenüber körperlicher, geistiger und/oder emotionaler Belastung. Entsprechend haben bei Patient*innen mit PEM aktivierende, nach steigenden Intensitätsniveaus gestufte Therapien häufiger nachteilige Effekte, da eine beanspruchungsinduzierte Symptomverschlimmerung (PEM) nach der Belastung im Sinne einer dysregulierten Regeneration induziert werden kann [64].

Körperlicher Überbeanspruchung mit möglicher nachfolgender Symptomverschlechterung (PEM) sollte durch wohl dosierte, gegebenenfalls supervidierte körperliche Aktivität und individuell angemessenes Energiemanagement („Pacing“) vorgebeugt werden. Ausführliche Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei PCS und zum „Pacing“ finden sich z.B. unter [65]. Physio- und Ergotherapie kann hilfreich sein und belastet bei entsprechender Kodierung nicht das Praxisbudget [66]. Sollten sich ambulante Maßnahmen als nicht ausreichend erweisen, kann eine (teil-)stationäre Behandlung indiziert sein (siehe dazu die AWMF S2k-Leitlinie COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation [67]). Ein individualisiertes, die Nebenwirkungen berücksichtigendes Konzept wird in der Literatur als mögliche Intervention vorgeschlagen [68].

9 Schmerzen

Neu aufgetretene, primär chronische Schmerzen sind ein häufiges Symptom im Rahmen vom PCS, welches in der Regel mit anderen Beschwerden in Kombination, vor allem Fatigue, auftritt. Aus diesem Grund wurden die damit verbundenen Fragen in diesem interdisziplinären Kapitel abgehandelt. Eine Meta-Analyse von Kohorten-Studien berichtete eine Häufigkeit von 44% anhaltenden Kopfschmerzen und 19% Gliederschmerzen nach akuter COVID-19 [69]. 5,3% von ambulant behandelten Patient*innen berichten nach 1 Jahr über chronische muskuloskelettale Schmerzen in mehreren Körperregionen [70]. Es sind unterschiedliche Formen neu aufgetretener chronischer Schmerzen zu unterscheiden [71-73]:

Kopfschmerzen

- Primäre Kopfschmerzen vom Phänotyp der Migräne und/oder vom Spannungskopfschmerz, „new daily persistent headache“
- Sekundäre Kopfschmerzen nach COVID-19-assoziierten zerebrovaskulären Erkrankungen

Muskel- und Gelenkschmerzen

- Nicht-entzündlich und multilokulär (fibromyalgieform), Ganzkörperschmerz. Eine Überlappung mit ME/CFS ist möglich
- Polyarthritiden, ähnlich der rheumatoiden Arthritis
- Polyarthralgien, ähnlich wie bei Kollagenosen
- Myalgien, ähnlich wie bei Myositis/Kollagenosen
- Critical Illness Myopathie (CIM)

Nervenschmerzen

- Primäre Nervenschmerzen
- Nervenschmerzen nach COVID-19-assoziierten neurologischen Komplikationen

9.1 Empfehlungen zur Diagnostik

Zur Einschätzung von Symptomatik einschließlich des Schweregrads von chronischen Schmerzen sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente (PROMs) wie die deutsche Version des „Brief Pain Inventory“ verwendet werden. In Abhängigkeit von der Schmerzlokalisierung und Schmerztyp können spezifische Fragebögen eingesetzt werden, z. B. bei multilokulären Muskel- und Gelenkschmerzen der Fibromyalgie – Symptomfragebogen, bei Kopfschmerzen der Kieler Kopfschmerzfragebogen oder bei neuropathischen Schmerzen der Fragebogen DN4 (Douleur Neuropathique 4).

Die klinische Diagnostik beinhaltet eine ausführliche Anamnese (inklusive möglicher vor der SARS-CoV-2-Infektion bestehender chronischer Schmerzen), eine eingehende klinische Untersuchung und Screeningfragen auf Schlafstörungen, schmerzbezogenes Katastrophisieren sowie psychische Störungen (s.a. Kapitel „Psychische Aspekte“). Eine Labordiagnostik sollte in Abhängigkeit von den Leitsymptomen erfolgen. Eine fachärztliche Diagnostik sollte entsprechend den Leitsymptomen erfolgen.

9.2 Therapieoptionen

Bisher sind keine Prävention und kausale Therapie von PCS assoziierten Schmerzen bekannt. Komorbiditäten sollten im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden.

Eine meist multimodale symptomatische Therapie wird abhängig von der Art der Schmerzen und der Schmerzmechanismen (nozizeptiv, neuropathisch, nozioplastisch) und in Anlehnung an die jeweiligen AWMF-Leitlinien empfohlen [74].

Unabhängig vom Schmerzmechanismus sollten immer somatische und psychologische Risikofaktoren einer Schmerzchronifizierung bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Indikation für interdisziplinäre, multimodale Therapieansätze im schmerzmedizinischen oder psychosomatischen Setting sollte geprüft werden.

10 Dermatologische Aspekte

10.1 Einleitung

Hautveränderungen nach SARS-CoV2-Infektion werden relativ häufig berichtet, wenn auch bei einem relativ geringen Prozentsatz der Patient*innen mit PCS (bis 25%) [75-79]. Es zeigt sich ein buntes Bild von Hautläsionen, das von makulopapulösen und morbilliformen (flach bis kleinknotig-erhaben) und Livedo reticularis/racemosa-artigen (netzartig, bläulich), über urtikarielle (flüchtig, quaddelförmig) und Erythema multiforme-artige (vielgestaltig bis großblasig auf rotem Grund) bis hin zu varizelliformen (klare Bläschen auf gerötetem, oft juckendem Grund) Hautveränderungen reicht. Solche Hautveränderung können auch mit längerer Latenz nach Infektion und in allen Altersgruppen auftreten. Außerdem werden sogenannte COVID-Zehen, vor allem bei jüngeren und sonst kaum symptomatischen Patient*innen, beschrieben, die als bläuliche, kissenartige Verdickungen über den kleinen Zehen- aber auch Fingergelenken imponieren (Abbildung 13), und die einer Pernio bzw. Chilblain-Läsion sehr ähnlichsehen, häufig aber asymmetrisch und scharf begrenzt sind [80], wobei der lokale Nachweis von SARS-CoV-2 oft nicht gelingt [81].

10.2 Pathogenese dermatologischer Symptome

Histologisch finden sich z.T. Hinweise auf thromboembolische/thrombotische Ereignisse in kleinen Hautgefäßen, denen wahrscheinlich viral-geladene Antigen-Antikörper Immunkomplexe zu Grunde liegen, z.T. Infiltration mit Makrophagen[82], perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate und z.T. ein intradermales Ödem [77, 83-86] und im weiteren Verlauf eine fibrosierende Umwandlung des dermalen Gewebes [87]. Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) wird von epidermalen und follikulären Keratinozyten, dermalen Fibroblasten und vaskulären Endothelzellen in der Haut exprimiert [88]. Die Expression korreliert mit Entzündungsparametern (natürliche Killerzellen, Makrophagen, zytotoxische T-Zellen, B-Zellen). In bis zu 49% der Fälle wird außerdem über vermehrten Haarausfall Wochen bis Monate nach Infektion [69] und gelegentlich wird über Hyperästhesie [89], sowie über Rhagaden und Exsikkosen der Hände im Sinne eines toxischen Handekzems berichtet. Gefühlsstörungen der Haut können mit einer „small fiber neuropathy“ (SFN) in Zusammenhang gebracht werden [90], Es kommt auch zu Gefühlsstörungen an Haarfollikeln [91]. Hautbelastungen durch das Tragen von Masken stehen nicht in Zusammenhang mit PCS [92, 93].

10.3 Diagnostikempfehlungen

Bei Verdacht auf eine COVID-19-assoziierte Hautstörung sollte neben SARS-CoV-2 als möglichem Trigger eine Induktion durch Medikamente ausgeschlossen werden [94, 95]. Schließlich gibt es eine verstärkende Wechselbeziehung zwischen COVID-19 und chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis und dem systemischen Lupus erythematoses, die durch pro-inflammatorische Zytokine und autoimmune Reaktionen geprägt sind [76]. Hier ist insbesondere bei immunsuppressiver Behandlung die fachspezifische dermatologische und ggf. auch rheumatologische Abklärung empfehlenswert [96-98].

10.4 Therapieoptionen

Die meisten Hautläsionen, die im Zusammenhang mit COVID-19 beschrieben wurden, heilen spontan und ohne spezifische Behandlung in wenigen Wochen ab. Bei behandlungswürdigem Befund (z.B. quälender Juckreiz, entstellende Läsionen) kann symptombezogen behandelt werden (z.B. Antihistaminika; kühlende und abdeckende Externa; deeskalierend, läsional und lokal kurzzeitig anzuwendende Kortikosteroide). Bei Exsikkosen können rückfettende und feuchtende Externa empfohlen werden. Bei nicht-kontrollierbaren Symptomen, Hyperinflammation und hautdestruktiver Entwicklung (z.B. hohe Entzündungswerte, fehlende Spontanheilung, Nekrosen) sollte die fachspezifische Überweisung und ggf. Einleitung einer immunsuppressiven Behandlung erfolgen. Bei Hinweis auf psychische Belastung in Zusammenhang mit Hautläsionen (z.B. ausgeprägte Entstellungsbefürchtung bei Haarausfall, zwanghaftes Waschen der Hände) ist die psychosomatische Mitbetreuung angezeigt.

Empfehlung: Über die zu erwartende vollständige Remission der Hautveränderungen und des Haarverlusts sollte aufgeklärt werden.

10.5 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Wie sind Hautveränderungen nach SARS-CoV-2-Infektion zu behandeln?

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Wie oben genannt, kann eine symptombezogene Behandlung entsprechend allgemeinmedizinischer bzw. pädiatrischer und dermatologischer Standards lokal und systemisch durchgeführt werden.

Frage: Sollte Haarausfall nach SARS-CoV-2-Infektion behandelt werden?

Haare wachsen zyklisch und legen nach einigen Jahren eine Wachstumspause ein (Telogen, Dauer etwa 3 Monate). 10-20% der Haarfollikel befinden sich in der gesunden Kopfhaut in dieser Phase und wachsen nicht bzw. fallen beim Haarwaschen u.U. leicht aus (etwa 100 Haare pro Tag). Entzündliche Erkrankungen, Endothelitis und Stress können dazu führen, dass Haarfollikel vorzeitig aus der Wachstumsphase (Anagen) in Telogen übergehen (etwa weitere 10-30%, Dauer des Übergangs 2-12 Wochen) [99-101]. 3 bis 6 Monate später befinden sich diese Haare ohne Behandlung wieder in der Wachstumsphase. Bei einer Wachstumsgeschwindigkeit von etwa 1 cm/Monat ist je nach Haarlänge mit einer entsprechend zeitverzögerten, vollständigen Wiederherstellung zu rechnen, die durch die Gabe von Haarwachstum-stimulierenden Medikamenten wie z.B. Minoxidil kaum beeinflusst werden kann.

11 Gynäkologische und reproduktionsmedizinische Aspekte

11.1 Einleitung

Infertilität, im deutschen Sprachraum auch unter dem Begriff Sterilität bekannt, wird definiert als "eine Erkrankung des Fortpflanzungssystems, bei der nach zwölf oder mehr Monaten regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine klinische Schwangerschaft erreicht wird". Diese Definition gilt sowohl für die männliche als auch die weibliche Unfruchtbarkeit in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD 11) [102].

Die Fertilität wurde im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie regelmäßig thematisiert. Diskutiert wurden Auswirkungen der Infektion mit dem Virus, aber auch von Impfstoffen sowohl auf die männliche als auch die weibliche Fertilität. Darüber hinaus erlebten Paare auch eine Restriktion der elektiven medizinischen Versorgung bei bestehendem Kinderwunsch durch Pandemie-bezogene Maßnahmen.

Im Folgenden soll daher die Folge einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Fertilität näher beleuchtet werden, um Empfehlungen im Umgang mit betroffenen Frauen zu formulieren. Dies schließt die Impfthematik mit ein.

11.2 Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die weibliche Fertilität

Sowohl in weiblichem als auch in männlichem reproduktivem Gewebe wird der ACE2-Rezeptor exprimiert, der für die Regulation reproduktiver Funktionen eine Rolle spielt. Daher wird ein Einfluss auf die Reproduktionsorgane diskutiert. Mittlerweile liegen zu einigen relevanten Themen erste systematische Reviews vor, die jedoch aufgrund geringer Stichprobengröße und kurzer Nachbeobachtungszeiten weiterhin mit Einschränkungen behaftet sind.

Ein Nachweis von SARS-CoV-2 in Vaginalabstrichen wurde in drei Studien untersucht [103-105] wobei die Mehrzahl der Abstriche (98%) negativ war. Von den vier positiven Fällen waren drei Frauen postmenopausal und es lag bei allen zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme eine symptomatische Infektion vor. Es bleibt unklar, über welchen Weg das Virus weibliche Reproduktionsorgane erreichen kann. Berichte intrauteriner vertikaler Transmissionen von der Mutter zum Feten [106] legen aber die Möglichkeit einer hämatogenen Route nahe. Darüber hinaus können Sekundärphänomene durch Auslösung inflammatorischer Faktoren oder Viruspartikel eine systemische Reaktion auslösen, die Reproduktionsorgane betreffen kann [107]. Diskutiert wird eine

funktionelle Auswirkung einer Infektion auf die Synthese und Konzentration von Sexualhormonen. Studien hierzu sind jedoch widersprüchlich [108, 109]. Eine SARS-CoV-2 Infektion ist laut einer multinationalen Studie mit 6514 Probandinnen mit einer geringfügigen Änderung der Zykluslänge verbunden, die sich im nächsten Zyklus wieder normalisierte [110]. Ähnliche Beobachtungen fanden sich bei geimpften Frauen [110]. In einer dänischen Kohortenstudie mit 13.648 Frauen zwischen 16-65 Jahren berichteten 30% der menstruierenden Frauen von Änderungen der Menstruation, wie auch in anderen kleineren Beobachtungsstudien zuvor [109, 111, 112]. Dennoch liefern Daten einer schwedischen Registerstudie mit fast 3 Millionen Frauen keinen wesentlichen Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Impfung und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen im Zusammenhang mit Menstruations- oder Blutungsstörungen [108, 109, 113].

Die überwiegende Anzahl der 11 Studien in einer aktuellen Metaanalyse legt nahe, dass nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 3-6 Monaten eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 keinen Einfluss auf die ovarielle Reserve besitzt [114]. Gleiches gilt für die überwiegende Anzahl der 17 inkludierten Studien, die unabhängig vom Impfstoff-Typ keinen Zusammenhang zwischen einer Impfung gegen COVID-19 und eine Einschränkung der ovariellen Reserve zeigten.

Zwei Metaanalysen mit 21 bzw. 24 eingeschlossenen Beobachtungsstudien zeigten keinen Unterschied in Bezug auf das Outcome einer Behandlung unter Nutzung assistierter reproduktiver Maßnahmen zwischen geimpften und ungeimpften Frauen in Zeiträumen bis zu 9 Monate nach Impfung [115, 116]. Die untersuchten Parameter bezogen sich u.a. auf die Anzahl der gewonnenen Eizellen, die Embryonenqualität und die klinische Schwangerschaftsrate. Dieses Erkenntnis scheint unabhängig vom eingesetzten Impfstoff zu sein [117, 118]. Auch hatte die Höhe des Antikörpertiters nach Impfung keinen Einfluss auf die Befruchtungsrate [119].

Eine durchgemachte asymptomatische oder milde Infektion führte ebenfalls nicht zu Einschränkungen des Ansprechens auf eine hormonelle Stimulation oder der Eizellqualität, wobei eine verringerte Rate an Blastozysten und eine verringerte Anzahl an Embryonen mit höchster Qualität bis etwa 9 Wochen nach Infektion in Einzelstudien beobachtet wurde [120, 121]. Dennoch könnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe der IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 und einer geringeren Anzahl an gewonnenen Eizellen bestehen [122]. Auch gibt es bei jedoch geringer Stichprobengröße Hinweise, wonach 6 Monate nach durchgemachter Infektion die Anzahl gewonnener Eizellen im Vergleich zu seronegativen Frauen eingeschränkt sein könnte [123]. Bei Frauen, die aufgrund eines Kinderwunschs nicht verhüteten, wurde in einer prospektiven Untersuchung keine Einschränkung der Fruchtbarkeit nach SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu COVID-19-geimpften oder nicht-infizierten Frauen während eines mehrmonatigen Beobachtungszeitraums beobachtet [124]. Auch war die Rate der SARS-CoV-2-Infektionen unter Frauen mit Fehlgeburten (3,7% unter allen 301 Frauen in einer multizentrisch prospektiven Studie) vergleichbar mit der Prävalenz der Infektion unter Gebärenden (2,3% unter allen 1936 Geburten im gleichen Zeitraum). Die Autor*innen schließen hieraus, dass die Abortrate nach Infektion in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis 12 Monaten nicht erhöht ist [125]. Eine Auswertung der Daten des deutschen CRONOS-Registers [126] mit Stand vom 24.08.2021 ergab unter 147 Frauen mit Infektion vor 12+0 Schwangerschaftswoche (SSW), bei denen Daten zum weiteren Schwangerschaftsverlauf vorlagen, eine geringe Abortprävalenz von 6,4% (95%CI 3,5-11,3%). Ob die mit der Infektion möglicherweise verbundenen Effekte (u.a. Stress) oder das Virus selbst zu möglichen Beeinträchtigungen der Schwangerschaft und reproduktiven Funktion führen, bleibt bisher ungeklärt.

11.3 Empfehlung

Belege für eine negative Auswirkung einer Impfung gegen COVID-19 auf die Fertilität der Frau gibt es nicht. Vorliegende Studien weisen die Sicherheit von Impfungen gegen COVID-19 mit mRNA-basierten Vakzinen in der Schwangerschaft nach. Es ist daher davon auszugehen, dass Impfungen gegen COVID-19 im Allgemeinen keine messbaren negativen Effekte auf die Fertilität oder die reproduktive Gesundheit haben. COVID-19 in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für einen schweren Verlauf bei der Schwangeren (im Vergleich zu Nicht-Schwangeren) sowie für ein ungünstiges peripartales Outcome beim Kind (z. B. Frühgeburt) [127]. Daher überwiegt das tatsächliche Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft die theoretischen Bedenken einer COVID-19-Impfung. Es wird die Impfung gegen COVID-19 ausdrücklich insbesondere in der Gruppe der Frauen mit Kinderwunsch durch die STIKO und durch gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgesellschaften empfohlen [128].

11.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Die geringen verfügbaren Daten lassen aktuell oftmals keine aussagekräftige Bewertung zu. Die folgenden Empfehlungen werden auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ausgesprochen und werden in Zukunft, mit neuen Studienergebnissen, gegebenenfalls angepasst.

Frage: Haben Frauen nach SARS-CoV-2-Infektion eine Einschränkung der Fertilität?

Empfehlung: Frauen im gebärfähigen Alter wird aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf die weiblichen Geschlechtsorgane empfohlen, sich dem Risiko einer Infektion nicht unnötig auszusetzen. Dies bedeutet insbesondere das Umsetzen von Hygienemaßnahmen und eine Impfung gegen COVID-19.

Frage: Nach welchem Zeitintervall kann einer Frau mit Kinderwunsch nach SARS-CoV-2-Infektion zu einer Schwangerschaft geraten werden?

Empfehlung: Die Erfüllung des Kinderwunsches nach SARS-CoV-2-Infektion richtet sich zeitlich nach dem allgemeinen Wohlbefinden. Frauen mit akuter Infektion wird aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die Auswirkungen auf eine Schwangerschaft eine sichere Verhütung empfohlen.

Frage: Bestehen nach SARS-CoV-2-Infektion Bedenken gegenüber reproduktionsmedizinischen Maßnahmen?

Empfehlung: Die Erfüllung des Kinderwunsches nach SARS-CoV-2-Infektion richtet sich zeitlich nach dem allgemeinen Wohlbefinden. Bei Frauen mit akuter Infektion sollen geplante reproduktionsmedizinische Maßnahmen bis nach Genesung verschoben werden.

Frage: Wie ist der Schwangerschaftsverlauf im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft? Ist z. B. das Präeklampsie-Risiko erhöht?

Bei einer Infektion in der Schwangerschaft ist das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf im Vergleich zu nicht-schwangeren infizierten Frauen, sowie für Frühgeburt, Totgeburt und Präeklampsie im Vergleich zu schwangeren nicht-infizierten Frauen erhöht.

Empfehlung: Aufgrund eines eindeutig belegten erhöhten Risikos nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft für Schwangerschaftskomplikationen oder einem schweren COVID-

19-Verlauf wird eine Impfung gegen COVID-19 mit einem mRNA-Impfstoff ausdrücklich bereits vor einer Schwangerschaft empfohlen.

Frage: Haben Frauen nach Impfung gegen COVID-19 eine Einschränkung der Fertilität?

Statement: Ein negativer Einfluss auf die Fertilität lässt sich mit den zur Verfügung stehenden Studien nicht nachweisen. Studien belegen hingegen die Sicherheit des Impfens gegen COVID-19 in der Schwangerschaft und auch zu einem frühen Schwangerschaftszeitpunkt. Es wurden unter anderem keine vermehrten Fehlgeburten beobachtet.

Empfehlung: Aufgrund eines erhöhten Risikos bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft für Schwangerschaftskomplikationen oder einen schweren COVID-19-Verlauf wird eine Impfung gegen COVID-19 ausdrücklich bereits vor der Schwangerschaft empfohlen.

Frage: Nach welchem Zeitintervall kann einer Frau mit Kinderwunsch nach COVID-19-Impfung zu einer Schwangerschaft geraten werden?

Statement: Da Studien die Sicherheit des Impfens gegen COVID-19 in der Schwangerschaft belegen, spielt das zeitliche Intervall zwischen Impfen und Schwangerschaft *per se* keine Rolle.

Empfehlung: Die Erfüllung des Kinderwunsches nach COVID-19-Impfung richtet sich zeitlich nach dem allgemeinen Wohlbefinden. Bei symptomloser Frau oder Abklingen einer Impfreaktion bestehen keine Bedenken hinsichtlich einer Schwangerschaft.

Frage: Bestehen nach Impfung gegen COVID-19 Bedenken gegenüber reproduktionsmedizinischen Maßnahmen?

Statement: Es wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht von einem ungünstigen Einfluss der Impfung auf reproduktionsmedizinische Maßnahmen ausgegangen.

Empfehlung: Bei einer geringen Restunsicherheit in Bezug auf den Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sollte ein Abstand zur Impfung eingehalten werden, bei dem keine Impfreaktionen mehr zu erwarten sind, in der Regel 7 bis 14 Tage. Die Patientin sollte symptomfrei sein.

12 HNO-spezifische Aspekte

12.1 Riechstörungen

12.1.1 Einteilung

Riechstörungen werden eingeteilt in quantitative und qualitative Riechstörungen: Die Normosmie bezeichnet eine normale Empfindlichkeit, die Hyposmie ein vermindertes und die Anosmie eine sehr deutliche Einschränkung bzw. den Verlust des Riechvermögens. Die Parosmie bezeichnet die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart, die Phantosmie die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle. In der Allgemeinbevölkerung kommt eine Hyposmie in etwa 15%, eine Anosmie in weiteren ca. 4% vor [129].

12.1.2 Diagnostikempfehlungen

Ein plötzlicher Riechverlust bei Patient*innen ohne nasale Obstruktion hat eine hohe Spezifität und Sensitivität für COVID-19 [130-132]. Damit sollte eine neu auftretende Riechstörung/Anosmie zur Testung auf SARS-CoV-2 führen sowie zu den entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Weiterverbreitung des Infektes. Eine ausschließliche Selbstauskunft hinsichtlich der Riechstörung korreliert nur eingeschränkt mit psychophysisch gemessenen Befunden [133].

Neben standardisierten Kurzfragebögen [134] wird das Riechvermögen mit psychophysischen Riechtests untersucht. Hier steht klinisch die Dufterkennung im Vordergrund. Düfte werden hier z.B. anhand von standardisierten Listen mit je vier Begriffen identifiziert, z.B. mit den „Sniffin‘ Sticks“ [135] oder dem „UPSIT“ [136]. Präziser wird die Diagnostik durch Erhebung einer Riechschwelle (z. B. mit Rosenduft-Verdünnungsreihe) und der Unterscheidung von Düften.

In der Akutsituation empfehlen sich neben der schlichten Befragung der Patient*innen psychophysische, evtl. selbstständig durchführbare Wegwerf-Systeme, wie z. B. ein „Scratch and Sniff“ Dufterkennungstest [137]. Eine Alternative stellt u.U. die Selbsttestung in häuslicher Quarantäne dar [138].

12.1.3 Endoskopische Untersuchung der Nase / Bildgebung

In einer Untergruppe der Patient*innen mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen findet sich eine Schleimhautschwellung mit Sekret in der Riechspalte (Olfactoriusrinne) [139]. Darüber hinaus wurden vereinzelt auch Veränderungen im Bereich des Bulbus olfactorius (MRT-Bildgebung) oder des orbitofrontalen Cortex nachgewiesen [140, 141].

12.2 Therapieoptionen

Der Verlauf von Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 wird als generell günstig angesehen: Ein Großteil der Patient*innen berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 1-2 Monaten. In weniger als 10% der Fälle bleiben relevante Einschränkungen zurück [142-144]. Sofern eine COVID-19-assoziierte Riechstörung sich nicht binnen 12 Wochen wieder weitgehend zurückgebildet hat, sollte eine neurologische oder HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, mit Anamnese (v.a. auch mit Blick auf alternative Ursachen) und psychophysischer Testung sowie nasaler Endoskopie (bzw. bei speziellen Indikationen auch kraniieller Bildgebung) [145]. Sofern eine Riechstörung länger anhält, kann eine Therapie mit konsequentem, strukturiertem „Riechtraining“ versucht werden [129] u.a. in der Hoffnung, im Bereich der Riechschleimhaut die Regeneration olfaktorischer Rezeptorneurone anzuregen. Klassischerweise werden hier die Düfte Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke verwendet [133], wobei an jedem der vier Düfte morgens und abends jeweils 30 Sekunden gerochen werden sollte, über den Zeitraum von Wochen und Monaten, bis sich das Riechvermögen wieder normalisiert hat. Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [146].

Empfehlung: Die Riechstörungen zeigen meist eine Spontanremission und bedürfen in der Regel keiner spezifischen Behandlung. Wenn sie länger als drei Monate persistieren, sollte eine gezielte Abklärung erfolgen und es kann ein strukturiertes Riechtraining erwogen werden.

12.3 Häufige gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Wie können Fehlgerüche und Riechphantome erklärt werden?

Parosmien können evtl. durch gestörte Aktivierungsmuster erklärt werden, die im Rahmen der Regeneration von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius übertragen werden. Andere Hypothesen beziehen sich auf Neurinome im Bereich der Riechschleimhaut, auf Störungen in der Verarbeitung der Aktivierung auf Ebene des Bulbus olfactorius oder übergeordneten Verarbeitungszentren. Ähnliche Erklärungen werden auch für Phantosmien bemüht, allerdings finden sich Phantosmien häufig bei kompletten Anosmien, so dass ihnen evtl. Deafferenzierungen zugrunde liegen. Differentialdiagnostisch kommen auch fokale epileptische Anfälle bei Schädigungen des Riechhirns in Frage. Parosmien und Phantosmien treten nicht selten gemeinsam auf und sind anamnestisch schwer zu trennen [147].

Frage: Was bedeuten Riechstörungen für den Alltag?

Riechstörungen wirken sich hinsichtlich der Gefahrerkennung im Alltag aus und resultieren z.B. in mehr Lebensmittelvergiftungen, sie haben wesentliche Konsequenzen für den Genuss von Nahrungsmitteln aufgrund der fehlenden Aromawahrnehmung, so dass das Essen fade schmeckt und das Belohnende, die Freude beim Essen fehlt, was zu Fehlernährung und Gewichtsverlust oder auch Gewichtszunahme führen kann, und die Kommunikation über Düfte geht verloren, was z.B. zu verminderter emotionaler Bindung zu Familienmitgliedern oder veränderter Sexualität führen kann. Bei etwa einem Drittel der Patient*innen mit Riechstörungen finden sich depressive Verstimmungen [148].

Frage: Wie ist die Prognose von COVID-19-assoziierten Riechstörungen?

Bei 80-95% der Betroffenen mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen kommt es zur weitgehenden Wiederherstellung des Riechvermögens innerhalb von 1-2 Monaten [149].

13 Kardiologische Aspekte

Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse ist in den ersten zwölf Monaten nach einer COVID-19 signifikant erhöht [150]. Neben dem Auftreten von venösen Thrombosen und Lungenarterienembolien ist eine Häufung von ischämischen Schlaganfällen, akuten Koronarsyndromen (inklusive Myokardinfarkten) sowie akuter Herzinsuffizienz nachgewiesen worden. Die Inzidenz neu auftretender kardiovaskulärer Komplikationen in den ersten sechs Monaten nach COVID-19 ist direkt assoziiert mit dem Schweregrad der Akuterkrankung. Während der Akutphase hospitalisierte Patient*innen haben eine annähernde Verdoppelung der in der Folgezeit auftretenden kardiovaskulären Komplikationen im Vergleich zu Patient*innen, die während der akuten COVID-19-Phase ambulant behandelt wurden [151].

Symptome des PCS, die im Zusammenhang mit Herz-Kreislauforganen stehen, werden im englischsprachigen Raum auch unter dem Begriff „PASC-CVD = postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection – cardiovascular disease“ zusammengefasst [152, 153]. Die häufig genannten Symptome sind Dyspnoe, insbesondere unter Belastung, Thoraxschmerzen, Palpitationen und Tachykardien.

Pathophysiologisch werden mehrere Mechanismen angeschuldigt, zu den kardialen Symptomen in der Post-COVID-19-Phase beizutragen. Hierzu gehören neben der direkten Virusinfektion des Herzens mit potentieller Viruspersistenz insbesondere Folgen der generalisierten Inflammation sowie andere immunologische Mechanismen, die über eine Schädigung der Kardiomyozyten und einen fibrös-fettigen Umbau des Herzens zu einer reduzierten Pumpfunktion, zum Auftreten von Arrhythmien sowie auch zur autonomen Dysfunktion mit resultierenden Tachykardien unter vermehrter adrenerger Stimulation beitragen können. Des Weiteren scheint die Renin-Angiotensin-System (RAS) – Bradykinin-Achse eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Post-COVID mit kardiovaskulärer Beteiligung zu spielen [154]. Auch die prothrombotischen Effekte einer SARS-CoV-2-Infektion, die Induktion einer endothelialen Dysfunktion und die Entwicklung einer Vaskulitis sind möglicherweise wichtige pathophysiologische Mechanismen bei kardiovaskulären Manifestationen vom PCS [153, 154].

13.1 Diagnostische Maßnahmen

Alle Patient*innen, die im Rahmen der COVID-19-Akutphase kardiovaskuläre Komplikationen, wie z.B. ein akutes Koronarsyndrom oder eine Herzinsuffizienz, erlitten hatten, sollten im Verlauf, insbesondere vor erhöhter körperlicher Belastung/Leistungssport, nachuntersucht werden, wobei der Schweregrad der Komplikation die notwendige Diagnostik (Klinik, EKG, Echokardiographie, ggf. weiterführende Diagnostik) bestimmt.

Bei Patient*innen mit persistierenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion wie Dyspnoe, Hyperventilation, Thoraxschmerzen, ausgeprägter Belastungsschwäche, ausgeprägter Fatigue und belastungsinduzierter Tachykardie sollte - neben der pneumologischen Abklärung - zusätzlich zu einer Echokardiographie ein kardiopulmonaler Belastungstest (cardiopulmonary exercise test, CPET, eventuell speziellere Ischämiediagnostik) angeboten werden [152, 155, 156]. Wie hoch das Risiko von PEM in Folge eines Belastungstests liegt, ist noch nicht abschließend geklärt und daher die Indikation bei V.a. auf ME/CFS mit Vorsicht zu stellen. Ggf. ist bei pathologischen Befunden oder bei entsprechendem Risikoprofil auch eine Koronardiagnostik mittels Herzkatheter oder Koronar-CT zu erwägen, um eine relevante koronare Herzkrankheit nicht zu übersehen.

Derzeit kann keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) in der Post-COVID-19-Phase ausgesprochen werden, allerdings ist die Untersuchung bei Nachweis eines pathologischen Befundes im Echokardiogramm (z.B. reduzierte linksventrikuläre Funktion) bzw. bei Verdacht auf Myokarditis indiziert. Auch bei der Beurteilung, ab wann nach kardiovaskulären Komplikationen einer COVID-19 eine Wiederaufnahme kompetitiver sportlicher Aktivitäten möglich ist, sollte eine kardiale MRT-Untersuchung mit dem Nachweis der kompletten Auflösung inflammatorischer Prozesse erfolgen [157, 158].

Zur Abklärung einer orthostatischen Intoleranz (OI), des PoTS (ICD-10 GM G90.80) sowie der orthostatischen Hypotonie (OH) (ICD-10 GM I95.1) ist ein passiver 10-Minuten Stehtest oder, wenn verfügbar, eine Kipptischuntersuchung zu erwägen [159].

13.2 Therapieoptionen

Grundsätzlich wird eine symptomorientierte Therapie empfohlen, die sich an den aktuellen Leitlinien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen orientiert [160, 161]. Hierzu gehören die Einleitung einer Leitlinien-gerechten pharmakologischen Therapie bei Nachweis einer reduzierten Pumpfunktion sowie die Leitlinien-gerechte Antikoagulationstherapie bei während der Akutphase

aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen [162].. Eine generelle Empfehlung zu einer venösen Thrombo-Embolieprophylaxe bei unkompliziertem Akutverlauf kann derzeit für die Post-COVID-19-Phase nicht gegeben werden [163]. Allerdings sollte die Indikation hierzu bei Hochrisikopatient*innen im Einzelfall großzügig gestellt werden. Die Einschätzung sollte mit den Patient*innen unter Abwägung von Risiko und Nutzen und unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Thromboembolieprophylaxe besprochen werden [162].

Bei Patient*innen mit PoTS oder inadäquater Sinustachykardie unter körperlicher Belastung ist eine Therapie mit einem niedrig dosierten Beta-Blocker oder Ivabradin (off-label) zu erwägen [164]. Alternativ stehen hier Fludrocortison, Midodrin und/oder Mestinon zur Verfügung. Bewährt hat sich bei PoTS zudem auch die nichtmedikamentöse Therapie mit hinreichender Flüssigkeitszufuhr, 8-10 g Salz pro Tag (soweit keine arterielle Hypertonie vorliegt) und Kompressionsstrumpfhose/-leibbinde [165].

Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Amiodaron zur chronischen Behandlung des Vorhofflimmerns bei Patient*innen, die im Rahmen der akuten COVID-19-Phase fibrotische Lungenveränderungen entwickelt haben, da Amiodaron pneumotoxisch ist. Eine Therapie von Schmerzen oder einer Depression mit Amitriptylin kann die Tachykardie bei PoTS verstärken und sollte daher bei PoTS mit Vorsicht gewählt werden.

Sehr sinnvoll sind Rehabilitationsangebote, die Sport-/ Bewegungstherapie sowie psychologische Unterstützung anbieten, um die Wiedereingliederung von PCS-Patient*innen zu erreichen [166, 167], soweit keine PEM bzw. kein ME/CFS vorliegt.

Zahlreiche Studien evaluieren derzeit die medikamentösen Optionen zur Behandlung von Post-COVID, hierbei wird vor allem auf immunmodulatorische Substanzen (wie Steroide, Tocilizumab oder Rovunaptabin) gesetzt [153, 168]. Es wurde auch ein multidimensionaler Ansatz mit Gabe eines AT1-Rezeptorblockers (RAS-Bradykinin-Achse) plus Statin (Verbesserung der Endothelfunktion, anti-inflammatorischer Effekt) und Histamin-reduzierter Diät propagiert [154]. Eine allgemein akzeptierte, spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung kardiovaskulärer Manifestationen in der Post-COVID-Phase existiert derzeit aber (noch) nicht.

13.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Wie dringlich sind thorakale Beschwerden (z.B. Brustschmerzen) nach einer SARS-CoV-2-Infektion abzuklären?

Sehr dringlich. Insbesondere bei anhaltenden starken Brustschmerzen muss eine sofortige Abklärung (Notruf 112, Rettungsdienst) erfolgen, da es sich um einen Myokardinfarkt oder eine andere schwere Erkrankung wie eine Lungenarterienembolie handeln könnte.

Studiendaten zeigen, dass die Zeit zwischen Symptombeginn und Behandlung eines schweren Myokardinfarkts während der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu den Vorjahren deutlich zugenommen hat [169, 170]. Eine Ursache hierfür ist, dass die Patient*innen während der Pandemie zu lange gewartet haben, um sich zur Abklärung von Brustschmerzen in ein Krankenhaus zu begeben. Das ist gefährlich, da die Behandlung eines schweren Myokardinfarktes (d.h. in der Regel eine Herzkatheteruntersuchung mit Wiedereröffnung eines verschlossenen Herzkranzgefäßes) sofort erfolgen muss, um schwere und ggf. tödliche Komplikationen zu vermeiden.

Wie oben beschrieben, erhöht eine SARS-CoV-2-Infektion das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Lungenarterienembolien. Es darf aber auch nicht vergessen werden, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt sehr häufig sind (weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland [171]). Nicht selten werden kardiovaskuläre Symptome, wie Brustschmerzen oder Atemnot, von Patient*innen fälschlich als COVID-19-assoziierte Beschwerden gedeutet, in Wirklichkeit handelt es sich aber oft um die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit, eines Herzklappenfehlers oder einer Herzschwäche, die dann rasch und spezifisch behandelt werden müssen.

Es ist also auf jeden Fall wichtig, thorakale Beschwerden ernst zu nehmen und umgehend sowie gründlich abklären zu lassen. Soweit es sich um stabile Beschwerden handelt, wird zur weiteren Abklärung auf die Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ verwiesen [172].

Frage: Sollte jede/r Post-COVID-19-Patient*in ein kardiales MRT erhalten?

Mehrere Studien zur Wertigkeit des kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase berichten über pathologische Befunde in bis zu 70% aller untersuchten Patient*innen, allerdings unter Einschluss bereits vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen [173, 174]. Die häufigsten pathologischen MRT-Befunde beziehen sich auf den Nachweis inflammatorischer Veränderungen im Myokard, während in lediglich ca. 10 % eine messbare Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisbar ist [175]. Es wurde gezeigt, dass auffällige MRT-Befunde bei einer mild verlaufenen COVID-19, eine bessere Vorhersagekraft haben, um anhaltende Beschwerden im Langzeitverlauf (329 Tage (IQR 274–383 Tage) nach Infektion) vorherzusagen, als zum Beispiel das Lebensalter oder Laborwerte wie CRP, NT-pro-BNP oder Troponin T [176].

Eine Empfehlung für die routinemäßige Durchführung eines kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase gibt es allerdings derzeit nicht. Die Untersuchung hat aber große Bedeutung bei Patient*innen mit in der Akut-COVID-19-Phase durchgemachten kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere, wenn es um den Wiederbeginn sportlicher Aktivität geht, und zur differentialdiagnostischen Klärung von pathologischen Befunden in der Echokardiographie bzw. einer klinischen Symptomatik nach SARS-CoV-2-Infektion.

Frage: Ist eine Therapie der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Tachykardie oder inadäquater Sinustachykardie unter Belastung möglich?

Erfahrungsgemäß nehmen sowohl orthostatische Tachykardien als auch inadäquate Sinustachykardien unter Belastung mit zunehmender Zeit nach der Akut-COVID-19-Phase ab. Bei Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung mittels Echokardiographie sowie normalen NT-pro-BNP-Werten als Ausdruck einer adäquaten Alltagsbelastbarkeit des Herzens ist in erster Linie ein langsam aufsteigendes körperliches Ausdauertraining zu empfehlen, soweit dies ohne Symptomverschlechterung (PEM) toleriert wird. Dies kann unterstützt werden durch eine niedrig dosierte Beta-Blocker-Therapie, um die Sympathikus-Aktivierung zu reduzieren, oder auch durch die transiente Einnahme von Ivabradin (off label) zur Reduktion des Pulsfrequenzanstiegs [165].

14 Neurologische Aspekte

14.1 Einleitung

Die häufigsten neurologischen Beschwerden nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion sind Fatigue, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Kopf- und Muskelschmerzen, neuropathische Beschwerden sowie anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen. Auch autonome Dysregulationen werden beschrieben.

In einer Metaanalyse zu neurologischen Post-COVID-Symptomen, welche 19 Studien mit 22.815 Patient*innen umfasste, wurden drei Monate nach akuter COVID-19 folgende Manifestationen häufiger gefunden: Fatigue in 44%, Konzentrationsstörungen („brain fog“) in 35%, Schlafstörungen in 30%, Gedächtnisprobleme in 29% und eine persistierende Anosmie in 11% [177]. Bei bzw. nach COVID-19 können gehäuft Enzephalopathien (insbesondere in höherem Alter) sowie gelegentlich Schlaganfälle, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnervenausfälle, Myositiden, Polyneuritiden und Plexopathien auftreten (für eine ausführliche Darstellung des Spektrums neurologischer Manifestationen siehe [178]). Eine autoimmune Enzephalomyelitis kann nicht nur während der akuten Infektion auftreten, sondern wurde auch drei Monate nach COVID-19 beobachtet [179]. COVID-19 kann mit einer Polyneuropathie (PNP) einhergehen, unter anderem bei schwerem intensivmedizinischem Verlauf im Sinne einer *Critical Illness Polyneuropathie (CIP)* [180], andererseits mit einer sensibel betonten PNP, die sich auch mit neuropathischen Beschwerden präsentiert. Entsprechend ist bei neuen oder verstärkten Schmerzsyndromen an die Möglichkeit einer (Poly-) Neuropathie mit neuropathischen Beschwerden zu denken [181]. Bei unauffälliger neurophysiologischer Diagnostik sollte an eine SFN gedacht und eine Hautbiopsie durchgeführt werden [90].

Kognitive Defizite, die sowohl im subakuten Stadium als auch im weiteren Verlauf nach COVID-19 häufiger gefunden werden, betreffen planerisches Denken, Konzentration, Gedächtnis- und/oder Sprachleistungen; das trifft in etwa in $\frac{3}{4}$ der Fälle zu, die Rehabilitation in Anspruch nehmen und zwar sowohl bei initial leichten als auch schweren COVID-19-Verläufen, subakut und später im Falle von Post-COVID [182, 183]. Pathogenetisch wurden kognitive Störungen beim PCS mit Hirnstrukturschädigungen im parahippokampalen und orbitofrontalen Kortex sowie auch mit einer leichten globalen Hirnsubstanzminderung in Zusammenhang gebracht [184]. Auch ist es so, dass Hirnfunktionsstörungen wie kognitive Störungen als „Netzwerk“-Störungen des Gehirns zu betrachten sind; entsprechend kann bei PCS auch ein regional geminderter Hirnstoffwechsel beobachtet werden. Besonders von Hypometabolismus betroffen bei neurologischem Post-COVID sind frontobasale paramediane Regionen, der Hirnstamm und das Kleinhirn [185]. Pathogenetisch sind auch zentralnervöse (auto)immunologische Prozesse für die Entstehung objektivierbarer kognitiver Störungen bei PCS bedeutsam [186].

Die Diagnose COVID-19-bedingter kognitiver Störungen bedarf daher sowohl der Absicherung der stattgehabten SARS-CoV-2-Infektion wie auch einer psychometrischen Objektivierung kognitiver Leistungseinbußen. Davon abzugrenzen sind subjektive kognitive Beschwerden ohne objektivierbare kognitive Leistungsminderungen, wie sie häufiger bei Personen mit emotionalen Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörungen) beklagt werden [187].

14.2 Diagnostikempfehlungen

Eine weiterführende spezialärztliche Abklärung sollte durchgeführt werden, wenn nach durchgemachter SARS-CoV2-Infektion neurologische Herdzeichen, epileptische Anfälle oder eine Verwirrtheit (Delir) auftreten.

Wenn Riech- und Schmeckstörungen, kognitive oder sprachliche, sensible oder motorische Einschränkungen sowie Sprech- oder Schluckstörungen, auftreten und über die Akutbehandlungsphase hinaus persistieren, sollte eine gezielte Abklärung und Therapie erfolgen.

Eine Hyposmie oder Anosmie sollte über eine Testung (z.B. mit dem SS-16-Item Sniffin-Sticks-Test) objektiviert werden (siehe Kapitel 12). Ergänzend kann der Bulbus olfactorius MR-tomographisch untersucht werden [188].

Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung erfolgen, z.B. mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Testes. Klinisch sollten insbesondere Beschwerden bezüglich der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, Sprache/Wortfindung und des planerischen Denkens beachtet werden. Bei Auffälligkeiten im Screening erfolgen eine detaillierte neuropsychologische Diagnostik und Behandlung. Zur Klärung eines Zusammenwirkens von psychischen Belastungen und kognitiven Störungen sollte diese auch immer miterfasst werden (z.B. Screening mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) o.a. (siehe hierzu auch die Abschnitte neuropsychologie bzw. psychische Aspekte). Bei Hinweisen auf eine Enzephalopathie sind ein EEG als Basisdiagnostik und eine cMRT erforderlich. Im Einzelfall kann gezielt die 18FDG-PET eingesetzt werden, um das Vorliegen spezifischer zerebraler Hypometabolismus-Muster abzuklären (auch in Abgrenzung zu weiteren Differenzialdiagnosen wie Enzephalitis oder neurodegenerative Erkrankungen) [189]. Mittels Serum- und Liquorproben können Auto-Antikörper gegen intrazelluläre Antigene und Oberflächenantigene in Serum und Liquor und ihr Zusammenhang mit der kognitiven Screening-Bewertung untersucht werden [186].

Störungen der Sprache, des Sprechens oder Schluckens bedürfen einer ergänzenden Aphasie- (bzw. Kommunikations-)Diagnostik, eines Dysarthrie-Assessments bzw. einer Dysphagiediagnostik (Screening und apparativ, z.B. mit fiberendoskopischer Schluckdiagnostik (FEES)).

Sensible und/oder motorische periphere neurologische Manifestationen machen die entsprechende neurophysiologische Diagnostik mittels Nervenleitgeschwindigkeiten, Elektromyographie und ggf. Hautbiopsie erforderlich. Zur Abklärung zentraler sensibler und/oder motorischer neurologischer Manifestationen ist eine Bildgebung des Gehirns oder Rückenmarks, ggf. in Kombination mit Elektrophysiologie angezeigt (SSEP, MEP).

Die Untersuchung von Serum und ggf. auch Liquor auf Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene des zentralen Nervensystems (ZNS) ist bei persistierenden, objektivierbaren, neurologischen Symptomen nach SARS-CoV2-Infektion in spezialisierten Zentren sinnvoll. Je nach Konstellation sollten auch Entzündungsmarker, die Gerinnung (Thrombozyten!) und (Inflammations-) Zytokine untersucht werden. Die Ergebnisse müssen im klinischen Zusammenhang beurteilt werden.

14.3 Therapieoptionen

- Physio-, sport-/bewegungs- und ergotherapeutische, sowie logopädische, neuropsychologische und sozialpädagogische Unterstützung (ambulante Heilmittel) sollten, wie individuell erforderlich, erfolgen. Ist multiprofessioneller Behandlungsbedarf gegeben oder sind die Mittel der ambulanten Heilmittel nicht ausreichend, sollte eine ambulante oder stationäre Neurorehabilitation (auch bei kognitiven Störungen) initiiert werden.
- Bei entsprechender Risikofaktorenkonstellation sollte eine Thromboseprophylaxe erfolgen.
- Bei Hinweisen auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Autoantikörpernachweis sollte eine Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden und/oder Plasmapherese erfolgen.

14.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Bei welchen neurokognitiven Symptomen ist eine Testung zweckmäßig?

- Bei Störungen der Exekutivfunktionen, die planmäßiges Handeln und Affektkontrolle betreffen.
- Bei Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, die mit Berufstätigkeit oder Alltag interferieren.

15 Neuropsychologische Aspekte

15.1 Einleitung

Sowohl das Ausmaß als auch das Profil der neu erworbenen neurokognitiven Beeinträchtigungen nach COVID-19 sind sehr heterogen und betreffen alle kognitiven Bereiche (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Sprache) [190]. Kognitive Defizite können auch nach mildem Verlauf auftreten [191]. Retrospektive, Querschnitts- und einige wenige groß angelegte prospektive Beobachtungsstudien zeigen, dass nach einer SARS-CoV-2-Infektion neue kognitive Beeinträchtigungen auftreten und bis zu zwölf Monate oder länger anhalten können [92, 192-194]. Die neuesten Schätzungen deuten darauf hin, dass bei 5-20% der Patient*innen zwölf oder mehr Wochen nach der bestätigten COVID-19-Diagnose eine kognitive Beeinträchtigung auftreten kann. Dennoch bleiben die Dauer, der Verlauf und die tatsächliche Prävalenz noch unklar [195], wobei ein breites Spektrum an gemeldeten Prävalenzen existiert [92, 190-194]. Eine neuropsychologische Beurteilung dient als Basis der Erstellung eines individuellen Behandlungsplans für kognitive Defizite, der sich auf die Funktion, die Behinderung und die Rückkehr zur Teilnahme am gesellschaftlichen Leben konzentriert und die Lebensqualität des Patient*innen verbessert [196].

15.2 Diagnostikempfehlungen

Die eingehende Diagnostik und Behandlung von neuropsychologischen Störungen ist **Aufgabe qualifizierter Neuropsycholog*innen**.

Patient*innen mit kognitiven Beschwerden sollten **stufenweise** diagnostiziert werden

- (1) Anamnese hinsichtlich neuropsychologischer Symptome und zeitlichem Zusammenhang zu einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion, ggf. geeignetes kognitives Screening (z.B. MoCA).

- (2) Bei Hinweisen auf kognitive Einschränkungen durch die Anamnese bzw. durch ein kognitives Screeningverfahren soll eine umfassende neuropsychologische Untersuchung erfolgen. Im Supplement (Kapitel 23.4) werden diese Aspekte näher dargestellt.

Kognitive Störungen sind unter Berücksichtigung der **psychischen Gesundheit** (vgl. Kapitel 19) sowie einer möglichen **Fatigue** (vgl. Kapitel 8) zu interpretieren. Ob fahreignungsrelevante sowie schul- und berufsrelevante kognitive Leistungsminderungen vorliegen, soll bei der Beratung und Therapie entsprechend berücksichtigt werden.

15.3 Therapieoptionen

Daten zu kausalen neuropsychologischen Therapien bei PCS fehlen. Eine symptomatische Therapie abhängig von der Art der Funktionsbeeinträchtigung wird in Anlehnung an die jeweiligen AWMF-Leitlinien empfohlen. Durch eine spezifische, differenzierte und an den Verlauf adaptierte Behandlung können oftmals deutliche therapeutische Fortschritte und Verbesserungen für die Teilhabe erreicht werden. Die neuropsychologische Therapie sollte funktionsorientiertes Training, die Anpassung von Kompensationsstrategien und Verhaltensaspekte im Umgang mit kognitiven Leistungsminderungen einbeziehen.

15.4 Häufig gestellte praxisrelevante Frage

Frage: Wie kann die kognitive Leistungsfähigkeit bei Menschen mit vermehrter Müdigkeit/Erschöpfung im Rahmen von COVID-19 adäquat erfasst werden (inkl. Vermeidung von unter- oder übertesten)?

Es sollten Pausen bei Bedarf angeboten werden oder die Untersuchung in mehrere getrennten Sitzungen von kürzerer Dauer aufgeteilt werden. Im Verlauf einer neuropsychologischen Untersuchung können trotz dieser Maßnahmen Ermüdungserscheinungen eintreten, die die kognitiven Fähigkeiten verzerren oder vor allem die Ermüdung widerspiegeln. Diese jedoch sind von hoher funktioneller Relevanz und spiegeln die Interaktion von Fatigue und kognitiver Leistungsfähigkeit im Alltag wider.

Frage: Sind kognitive Störungen eine primäre Folge der Krankheit und damit ein Indikator für eine Funktionsstörung des Gehirns im Zusammenhang mit COVID-19, oder sind sie eher eine sekundäre Folge von Fatigue und psychischen Veränderungen (insbesondere Depression)?

Es gibt Hinweise darauf, dass kognitive Störungen sowohl primäre als auch sekundäre Folgen der COVID-19 sein können [184, 197]. Weitere Studien sind erforderlich.

16 Ophthalmologische Aspekte

16.1 Einleitung

Der erste Arzt, der 2019 die neuartige Erkrankung COVID-19 auf Grund des SARS-CoV-2 beschrieb, war Ophthalmologe. Dr. Li Wenliang verstarb selbst nur wenige Zeit später an den Folgen der schweren SARS-CoV-2-vermittelten Pneumonie. Bereits 2003 gab es erste Hinweise darauf, dass sich SARS-CoV-Partikel in der Tränenflüssigkeit von Patient*innen befinden können [198-200]. Die SARS-CoV-2-RNA konnte zudem bereits in konjunktivalem Gewebe nachgewiesen werden [201]. Experimentelle Daten legen eine mögliche Assoziation des SARS-CoV-2 mit

pathologischen Netzhautbefunden nahe: Die Bindungsstellen für das SARS-CoV-2, das ACE-2 und die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2), werden auf retinalen Zellen exprimiert, so dass über eine viral-induzierte endotheliale Dysfunktion diskutiert wird [202-206]. In Tiermodellen fand man zudem einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, eine retinale Vaskulitis sowie eine Degeneration von retinalen Zellen [207-209].

Während der akuten Infektion schwanken die Prävalenzen für Augenbeteiligungen zwischen 2% und 32% [210-215]. Für eine Assoziation einer COVID-19 mit ophthalmologischen Befunden muss eine akute bzw. durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion nachzuweisen oder für hochwahrscheinlich (z.B. SARS-CoV-2 positiver Familienangehöriger) angesehen werden. Eine okuläre Manifestation kann im Rahmen einer Konjunktivitis (follikulär, hämorrhagisch, pseudomembranös) sowohl begleitend, als auch als erstes oder einziges Symptom einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten [216-219]. Begleitend kann sich auch eine Keratokonjunktivitis entwickeln [220]. Reaktivierungen von bereits vorbestehenden Infektionen (z.B. Herpes) können alle okulären Strukturen betreffen [221, 222]. Tiefere Augenstrukturschäden entstehen zumeist als Folge eines inflammatorischen, vaskulären oder neuronalen Pathomechanismus:

- Vaskulär: Neben Zentralvenenverschlüssen [223] und Zentralarterienverschlüssen [204], werden Mikrozirkulationseinschränkungen in spezifischen retinalen Schichten (z.B. im Rahmen einer akuten makulären Neuroretinopathie (AMN) oder parazentral akuten mittleren Makulopathie (PAMM) [224]) beschrieben. Teils kann der visuelle Cortex im Rahmen eines Infarktes betroffen sein [225].
- Inflammatorisch: Alle vaskularisierten Gewebe können involviert sein (z.B. als Episkleritis [226, 227], (nekrotisierende) anteriore Skleritis [228], posteriore Uveitis) [229-231].
- Neuronal: Es sind eine Optikus-Neuritis [232-234], ein Papillenödem [235, 236] sowie eine Paralyse des III., IV. und VI. Hirnnervs beschrieben [237-239].

16.2 Diagnostikempfehlung

Berichten Patient*innen nach COVID-19 über neue bzw. persistierende ophthalmologische Beschwerden (z.B. Tränen, Schmerzen, Seheinschränkung) ist eine Vorstellung bei einem/r Ophthalmolog*in anzuraten. Nach entsprechender Befundlage wird eine Verdachtsdiagnosengerechte Diagnostik in die Wege geleitet. Diese umfasst je nach Befundkonstellation z.B. eine

- Überprüfung der Sehschärfe und des intraokularen Druckes
- Spaltlampenuntersuchung der Vorderabschnitte
- Überprüfung des Gesichtsfeldes (Perimetrie)
- Überprüfung eines möglicherweise stattgehabten oder persistierenden vaskulären oder inflammatorischen Ereignisses (Fluoreszenzangiographie, optische Kohärenztomographie (OCT), OCT-Angiographie)
- Erhebung eines neuro-ophthalmologischen Status
- entsprechende Blutserologie (zum Ausschluss einer rheumatologischen oder anderen infektiösen Genese)

16.3 Therapieoptionen

Da ein Teil der Augenbeteiligungen im Rahmen der SARS-CoV-2-Akutinfektion selbstlimitierend sind, besteht hierbei keine Notwendigkeit für weitführende Behandlungen. Inflammatorische, vaskuläre oder neurologische Entitäten werden entsprechend für die jeweiligen Krankheitsbilder

behandelt. Eine persistierende Sicca-Symptomatik kann symptombezogen (z.B. Tränenersatzpräparate) behandelt werden.

16.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Seit der SARS-CoV-Infektion treten spezielle Sehstörungen (Flimmern, Schatten im Gesichtsfeld) auf. Kann das sein?

Auf Grund der Beteiligung der neurosensorischen Netzhaut und Uvea ist eine Untersuchung durch eine*n Augenärzt*in dringend angeraten. Hierbei werden die Sehschärfe, das Gesichtsfeld und der Augenhintergrund untersucht.

Frage: Kann man sich über das Auge mit SARS-CoV2 anstecken?

Aktuell gibt es keine Evidenz-basierten Daten auf diese Frage. Vermutet wird, dass ein Infektionsweg über die Tränenwege und Nasenschleimhaut möglich ist. Hier besteht auch die Verbindung zum 1. Hirnnerven (N. olfactorius). Deshalb ist das Tragen einer Schutzbrille im Umgang mit COVID-19-Patient*innen empfohlen [240].

Frage: Kann über die Lufttonometrie das SARS-CoV-2 freigesetzt werden?

Es können Viruspartikel aus dem Tränenfilm als Aerosole in die Luft freigesetzt werden. Ob dies für eine Ansteckung reicht, ist aktuell unbekannt [241, 242].

Frage: Kann der Augeninnendruck bei PCS ansteigen?

Erste experimentelle Daten sprechen für eine Assoziation eines erhöhten intraokularen Druckes (IOD) und PCS über einen autoimmun vermittelten Weg. Eine Messung des IODs ist daher anzuraten.

Bislang sind die akuten ophthalmologischen Komplikationen einer SARS-CoV2-Infektion gut beschrieben. Ob und wie häufig post-akute ophthalmologische Symptome im Rahmen von PCS auftreten und welche Therapieimplikationen über die Akuttherapie hinaus sich daraus ergeben, ist Gegenstand der Forschung.

17 Pädiatrische Aspekte

17.1 Einführung

Im Vergleich zu Erwachsenen liegen zu Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) mit PCS deutlich weniger systematische Daten vor [13, 243, 244]. Der pädiatrische Forschungsbedarf zu PCS ist somit weiterhin sehr hoch [244-246].

Seit Februar 2023 gibt es eine WHO-Definition für PCS bei Kindern und Jugendlichen. Sie verlangt eine Vorgeschichte von gesicherter (Erregernachweis) oder wahrscheinlicher (epidemiologisch) SARS-CoV-2-Infektion sowie über mindestens zwei Monate anhaltende Symptome, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn der COVID-19 aufgetreten sind und die allgemeine Funktionsfähigkeit beeinträchtigen. Wie bei Erwachsenen können die Symptome nach einer initialen Erholungsphase neu aufgetreten sein oder seit der COVID-19 persistieren. Fluktuationen oder Rückfälle sind im Verlauf möglich [13].

Während der COVID-19-Pandemie erkrankte der Großteil SARS-CoV-2-infizierter Kinder und Jugendlicher gar nicht oder mild an COVID-19. Ein kleiner Teil der Infizierten dieser Altersgruppen entwickelt jedoch schwere Verläufe von COVID-19 und/oder gesundheitliche Langzeitfolgen durch das Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) oder PCS. Bei einigen sind psychosoziale Teilhabe und Lebensqualität aufgrund von PCS eingeschränkt [53]. Die Prävalenz von Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht geklärt. Die Differenz zwischen Long COVID-ähnlichen Symptomen bei positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getesteten Minderjährigen und negativen Kontrollen lag bei 0,8 -13%, mehrheitlich bei weniger als 5% [247-254]. Die Heterogenität der Prävalenzdaten ist vor allem den vielfältigen Unterschieden im Studiendesign geschuldet [52, 245]. Die Mehrzahl der verfügbaren Studien beinhaltet nur kleine Kohorten und keine Kontrollgruppen, einige fordern keine Laborbestätigung der SARS-CoV-2-Infektion und einige beruhen lediglich auf digitalen Elternbefragungen ohne ärztliche Evaluation. Gemäß den wenigen Studien, die Verlaufsuntersuchungen durchführten, nimmt die Prävalenz von Long COVID-Symptomen insbesondere bei jungen Kindern innerhalb der ersten drei Monate nach Infektion deutlich ab [254].

Schwere Verläufe mit deutlich eingeschränkter Teilhabe sind möglich [255], darunter gemäß eigenen Beobachtungen bei Adoleszenten auch einzelne Fälle mit postviralem ME/CFS [54]. Zu möglichen Risikofaktoren für PCS bei Kindern und Jugendlichen liegen nur wenige Daten vor. Sie sprechen für ein erhöhtes Risiko in der Adoleszenz und postpubertär bei weiblichem Geschlecht sowie nach initial schwerem COVID-19 und bei chronischer Vorerkrankung [250, 256-259]. Der genaue Einfluss der verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten auf Prävalenz, Schweregrad und Verlauf von PCS bei Kindern und Jugendlichen ist noch unklar.

17.2 Empfehlungen zur Diagnostik

Eine sorgfältige ärztliche Abklärung ist unerlässlich, um die Symptome der minderjährigen Betroffenen differenzialdiagnostisch genau einzuordnen. Prinzipiell liegen ähnliche Symptome wie bei Erwachsenen vor. Häufig sind Fatigue, Schlafstörungen, orthostatische Intoleranz, kognitive und respiratorische Störungen, Belastungsintoleranz und psychische Symptome [246, 249]. Dabei müssen verschiedene somatische und psychische Erkrankungen berücksichtigt werden, die sich mit ähnlichen Symptomen manifestieren. Besonders schwierig kann die Abgrenzung von psychischen Störungen in Folge der pandemiebedingten Belastungen („Long Lockdown“) sein [260, 261]. Bei Schilderung von Symptomen und Zeichen, die auf PCS hinweisen können, sollte zunächst eine ausführliche Anamnese, umfassende körperliche Untersuchung und Basisdiagnostik im Labor zur Differenzialdiagnostik durchgeführt werden. Die Dringlichkeit einer erweiterten Differenzialdiagnostik sollte anhand der Einschränkungen der Alltagsfunktion und Teilhabe abgeschätzt werden (Schulfehlzeiten, Wahrnehmen von Hobbies, Treffen mit Freunden vor/nach PCS). Bei Persistenz der Symptome länger als drei Monaten ist eine erweiterte Diagnostik zu empfehlen. Bei schweren Symptomen, Progression der Beschwerden und/oder Auffälligkeiten der Basisdiagnostik ist die erweiterte Abklärung umgehend einzuleiten. Vorschläge zum diagnostischen Vorgehen finden sich in dem Konsensuspapier der Konventgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ) [262]. Fragebögen und Testprotokolle zu erweiterter Abklärung bei Fatigue, Belastungsintoleranz und/oder orthostatischer Intoleranz finden sich auf der Webseite des MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) in München (<https://www.mri.tum.de/chronische-fatigue-centrum-fuer-junge-menschen-mcfc>) und können von dort angefragt werden (sekretariat.mcfc@mri.tum.de), darunter auch der übersetzte DSQ-PEM und der neu entwickelte MBSQ für die ME/CFS-Diagnostik [54, 58]. Letzterer sollte nicht als Selbsteinschätzungsinstrument (PROM), sondern als Basis für

ein strukturiertes Arztgespräch eingesetzt werden. Eine getrennte Befragung von Jugendlichen und ihren Eltern kann hilfreich sein. Zu empfehlen ist eine gemeinsame ärztliche und psychologische Anamnese mit anschließender interdisziplinärer Diagnosestellung. Gemäß WHO-Definition (s.o.) kann die diagnostische Abklärung zusätzliche Diagnosen ergeben, ohne dass dies die Diagnose von Post-COVID ausschließt, soweit eine andere Diagnose nicht die gesamte Symptomatik erklärt.

17.3 Therapieoptionen

Auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Therapie bislang symptomorientiert. Bei der interdisziplinären Behandlung sind somatische und psychische Aspekte zu berücksichtigen sowie die Belastbarkeit altersabhängig und individuell zu beachten (cave PEM). Eine enge sektorenübergreifende, multiprofessionelle Zusammenarbeit ist bei komplexen Fällen essentiell. Telemedizinische und aufsuchende Visiten erleichtern die Versorgung von hausgebundenen und bettlägerigen Patient*innen. Die Wirksamkeit der Behandlungsmaßnahmen sollte kurzfristig und regelmäßig evaluiert werden. Die psychosoziale Unterstützung beinhaltet auch einen angemessenen Nachteilsausgleich in Schule und Ausbildung (in Deutschland gemäß §209 SGB IX). Die nicht-medikamentöse und, bei ungenügender Wirksamkeit, medikamentöse Therapie eines PoTS kann die soziale Teilhabe durch Verbesserung der Orthostasetoleranz steigern. Bei der Behandlung von ausgeprägten Schlafstörungen, Schmerzen, Fatigue und PoTS können medikamentöse Strategien "off-label" erwogen werden. Absprachen mit in der Behandlung von Post-COVID und/oder ME/CFS erfahrenen Kolleg*innen sind dabei zu empfehlen. Vorschläge zum therapeutischen Procedere finden sich in dem Konsensuspapier der Konventgesellschaften der DGKJ [262].

17.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Wann sollte eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen?

Die Dringlichkeit einer Basis- sowie einer erweiterten Differenzialdiagnostik sollte anhand der Einschränkungen der Alltagsfunktion und Teilhabe abgeschätzt werden. Bei Persistenz der Symptome länger als 2 Monate ist eine erweiterte Diagnostik zu empfehlen, bei schweren und/oder progredienten Beschwerden sowie Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik ist eine erweiterte Diagnostik umgehend zu empfehlen.

Frage: Worauf muss bei der Differenzialdiagnostik besonders geachtet werden?

Insbesondere muss PCS bei Kindern und Jugendlichen von psychischen Störungen, z.B. in Folge der pandemiebedingten Belastungen, abgegrenzt werden. Aus diesem Grunde muss die Differenzialdiagnostik in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Pädiater*innen und Psycholog*innen sowie Kinder- und Jugendpsychiater*innen erfolgen.

Frage: Sind schwere Verläufe möglich?

Schwere Verläufe, inklusive ME/CFS, sind auch bei Kindern und Jugendlichen möglich aber selten. Insgesamt scheinen ältere, vor allem weibliche Adoleszente eher betroffene als jüngere Kinder.

Frage: Gibt es Anlaufstellen für eine pädiatrische Akuttherapie oder Rehabilitation? Anlaufstellen dieser Art sind im Aufbau. In jedem Falle sollte vor Einleitung stationärer, akuter oder rehabilitativer Maßnahmen die Belastbarkeit der Betroffenen und die Eignung des stationären Settings im persönlichen Gespräch der aufnehmenden Einrichtung mit den betroffenen Familien abgeklärt werden.

Frage: Gibt es Schulungsangebote?

Das Sozialpädiatrische Zentrum der Universitätskinderklinik in Würzburg bietet digitale Gruppenschulungen für Kinder und Jugendliche mit PCS sowie deren Sorgeberechtigte und interessierte Lehrer*innen an.

(<https://www.ukw.de/behandlungszentren/fruehdiagnosezentrum-sozialpaediatrisches-zentrum/schulungen/mecfs/mecfs-schulungsangebote/>).

Frage: Können eigene Fälle in interdisziplinären Fallkonferenzen vorgestellt werden? Am MCFC erfolgen regelmäßige digitale Fallkonferenzen unter Beteiligung pädiatrischer sowie kinder- und jungendpsychiatrischer Expertise, in denen nach Anmeldung externe Fälle vorgestellt werden können (sekretariat.mcfc@mri.tum.de) (<https://www.mri.tum.de/chronische-fatigue-centrum-fuer-junge-menschen-mcfc>).

Frage: Gibt es Selbsthilfegruppen, in deren Fokus Kinder und Jugendliche mit PCS stehen? Engagierte Selbsthilfegruppen von Eltern sind "NichtGenesenKids" (<https://nichtgenesenkids.org/>) und die Elterninitiative für ME/CFS-krankte Kinder und Jugendliche München e.V. (<https://www.mecfs-kinder-muc.de/>), die auch informative Webseiten bereitstellen.

18 Pneumologische Aspekte

Die klinischen Manifestationen von COVID-19 reichen von asymptomatischen/milden Symptomen bis hin zu schweren Erkrankungen mit Hospitalisierung und Todesfällen [263]. Das Spektrum der Erkrankung hat sich deutlich verändert mit weniger Hospitalisierungen wegen einer SARS-CoV-2-Infektion. Unverändert zählen Immunsupprimierte und solche mit einer chronischen Erkrankung zu den Hochrisikopatient*innen für einen schweren Verlauf.

Die meisten Patient*innen erholen sich nach der Erkrankung unabhängig vom Schweregrad. Auch leichte Verläufe können zu anhaltenden Beschwerden führen. Ein Teil der Patient*innen bleibt auch längerfristig nach akuter Erkrankungsphase symptomatisch [16, 144, 264].

18.1 Diagnostikempfehlungen

Pulmonale Beschwerden und Belastungsdyspnoe können multifaktoriell sein und sind nicht zwingend assoziiert mit abnormaler Bildgebung oder Lungenfunktion (Spirometrie)[265, 266], wobei Lungenveränderungen bei Patient*innen der "ersten Welle" auch noch nach einem Jahr radiologisch sichtbar sein können [267].

18.1.1 Dyspnoe/thorakale Beschwerden

Dyspnoe und unspezifische thorakale Beschwerden sind aufgeführte Symptome, die im Einzelfall bis zu zwei Jahre nach der Erkrankung anhalten können [16, 264] und bedürfen der Abklärung mittels Funktionstests in **Ruhe** (Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie mit/ohne Bronchospasmolyse, je nach Konstellation auch mit Diffusionskapazitätsmessung und Blutgasanalyse) und unter **Belastung** (6-Minuten-Gehtest ggf. Spiroergometrie). In Einzelfällen kann auch die Bestimmung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO) hilfreich sein, insbesondere zur Abgrenzung eines konkurrierenden "late-onset" Asthma bronchiale [268]. Eine Phänotypisierung der Dyspnoe und Belastungseinschränkung gelingt z.B. auch durch die Spiroergometrie. Häufig erhobene Befunde bei Patient*innen mit PCS sind Dekonditionierung,

Zwerchfelldysfunktion und Hyperventilation [269, 270]. Mögliche Mechanismen für eine Belastungsintoleranz außer der Dekonditionierung sind unter anderem: veränderte autonome Funktion (z. B. chronotrope Inkompetenz, dysfunktionale Atmung), endotheliale Dysfunktion und Muskel- oder Mitochondrienpathologie [270-274].

Bei unauffälligen Lungenfunktionsprüfungen können kardiorespiratorische, neuromuskuläre oder psychische Faktoren ursächlich sein und müssen entsprechend abgeklärt werden. Zur Graduierung der dysfunktionellen Atmung bzw. Beurteilung der Atmungs-"Vigilanz" kann der Breathing Vigilance Questionnaire (Breathe-VQ) hilfreich sein [275].

18.1.2 Schlafmedizinische Störungen (Ein- und Durchschlafstörung)

Unabhängig vom Schweregrad der COVID-19 tritt nicht erholsamer Schlaf mit Müdigkeit sowie in der Folge Ängstlichkeit und depressive Verstimmung bei einem relevanten Anteil der Patient*innen auf [276, 277]. Epidemiologische Studien zeigen, dass Schlafstörungen in etwa bei der Hälfte der Menschen mit Post-COVID-Syndrom auftreten [278, 279]. Obwohl vorbestehende Schlafstörungen einen Risikofaktor für überdauernde COVID-19-assoziierte Beschwerden darstellen, ist der überwiegende Anteil der Schlafstörungen im Rahmen der COVID-19-Erkrankung neu aufgetreten [280]. Mögliche ggf. auch langfristige Folgen sind sehr variabel und zeigen sich in dysreguliertem Schlaf-Wach-Zyklus, Insomnien, REM-Phasen-assoziierten Schlafstörungen, zentralen Hypersomnien [281], schlafbezogenen Atmungsstörungen [282], kognitiver Beeinträchtigung, Anhedonie, Distress und Anergie [283-287]. Zur schlafmedizinischen Diagnostik ist je nach Ausprägung und spezifischer Symptomatik (Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer, imperative Einschlafneigung tagsüber als Hinweise auf eine schlafbezogene Atmungsstörung oder eine zentrale hypersomnische Störung [39]) eine gezielte Schlafanamnese zu empfehlen, sowie eine Screening-Polygraphie (PG) zu erwägen und ggf. sollte eine (Video-) Polysomnographie angeschlossen werden [288].

18.1.3 Husten

Husten findet sich post-akut häufig. Bei persistierendem Husten ist eine weiterführende Abklärung in der aktuellen deutschen Hustenleitlinie aufgeführt [289]. Die Lungenfunktion mit Bronchospasmyse und ggf. eine FeNO-Messung bzw. ein unspezifischer inhalativer Provokationstest sind wichtige diagnostische Untersuchungen in der Abklärung und Abgrenzung insbesondere zum Asthma bronchiale [290]. In Beobachtungsstudien gibt es auch Hinweise für erhöhte FeNO-Werte bei PCS-assoziiertem Husten bei Patient*innen ohne Asthma, was für den Erfolg einer temporären Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) spricht [291].

18.2 Therapieoptionen

Nach Ausschluss von spezifisch behandelbaren Erkrankungen wie Asthma, Lungenarterienembolie (LAE), Fibrosen (interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)) etc. sind Maßnahmen wie Atemphysiotherapie (z.B. spezifisches Inspirationstraining), Sport-/Bewegungstherapie (siehe Abschnitt Bewegungstherapie sowie S2k-Leitlinie COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation [67]), Atemphysiotherapie etc. (s. Kapitel Rehabilitation und Logopädie) zur symptomatischen Therapie angezeigt.

18.2.1 Pneumologische Rehabilitation

Insbesondere nach schweren und kritischen Verläufen von COVID-19 kommt es bei Patient*innen zu hoch variablen Krankheitsverläufen. Neben interstitiellen Lungenveränderungen, die v.a. zu

Beginn der Pandemie häufiger auftraten, kann es zu zahlreichen weiteren Organschädigungen kommen. Das Schädigungsmuster kann hierbei neben der Lunge auch Herz, Nieren, Nervensystem, Gefäßsystem, Muskulatur und Psyche betreffen [292]. Zu deren Behandlung sollten rehabilitative Angebote initiiert werden. Diese Therapien sollten ein wesentlicher Bestandteil der Versorgung sein und nach Möglichkeit bereits auf der Normalstation bzw. Intensivstation initiiert werden. Sie sollten sich fortsetzen als stationäre oder ambulante Rehabilitation, vor allem in spezialisierten Rehabilitationskliniken. Insbesondere sollte, sofern vorhanden, in Kliniken der Maximalversorgung hausintern eine Frührehabilitation begonnen werden.

Nach den DGP-Empfehlungen können folgende Kriterien zur Reha-Fähigkeit nach durchgemachter COVID-19 mit Hospitalisierung herangezogen werden [292]:

- Die COVID-19-bedingte Akutsymptomatik sollte vor Verlegung mindestens zwei Tage abgeklungen sein.
- Die respiratorische und Kreislauf-Situation sollten so stabil sein, dass Rückverlegungen in den Akutbereich nicht zu erwarten sind.

Bei COVID-19- und PCS-Betroffenen mit fortbestehenden Störungen der Lunge (z. B. respiratorischer Insuffizienz, nach komplizierter Beatmung, prolongiertem Weaning, chronischer pulmonaler oder atemmuskulärer Grunderkrankung) soll eine pneumologische (Früh-) Rehabilitation durchgeführt werden. Besteht ein fortgesetztes Weaning-Versagen, so sollte die weitere Behandlung in einem spezialisierten Weaning-Zentrum erfolgen. Bei COVID-19- und Post-COVID-Betroffenen mit schwereren Schädigungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein. Für die Initiierung einer Anschlussrehabilitation nach COVID-19 gilt allgemein: Sind die pulmonalen, kardialen oder neurologischen Schädigungen für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, kardiologische oder neurologische Rehabilitation erfolgen. Bei führenden psychischen oder psychosomatischen Störungen sollte eine psychotherapeutische, psychosomatische bzw. verhaltenstherapeutische Behandlung in einer Akutversorgungs- oder Rehabilitationseinrichtung erfolgen.

18.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Welche Bildgebung benötigen wir für PCS-Patient*innen?

SARS-CoV-2 kann eine Vielzahl verschiedener Lungenpathologien verursachen (u.a. z. B. „diffuse alveolar damage“ (DAD), akute fibrinöse organisierende Pneumonie (AFOP), lymphozytische Pneumonitis und vielleicht auch andere Muster [293, 294]). Das häufigste bildgebende Korrelat sind auch nach einem Jahr noch auftretende Milchglastrübungen sowie Traktionsbronchiektasen, während Retikulationen, Konsolidierungen in der chronischen Phase [294] seltener geworden sind.

Ob und inwiefern eine interstitielle Lungenerkrankung bei den initial schwer an COVID-19 Erkrankten entsteht oder sich verschlechtern kann, ist Gegenstand der Forschung. Empfehlenswert ist, dass Patient*innen mit pulmonalen Beschwerden und funktionellen Einschränkungen zunächst eine konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax erhalten sollten [295]. Werden dort bzw. in der Funktionsdiagnostik abnorme Befunde erhoben, sollte eine CT durchgeführt werden [296]. Bei Verdacht auf eine periphere Thromboembolie bzw. beim Vorliegen unklarer Befunde, kann die Diagnostik um eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ergänzt werden [297]. Selten findet sich eine postinfektiöse obliterative Bronchiolitis, hier kann eine CT in Expiration (airtrapping) hilfreich sein [298].

Bei Befunden, die für einen progressiven interstitiellen Prozess sprechen, sollte zur weiteren Abklärung eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und ggf. Biopsie diskutiert werden, entsprechend den Empfehlungen zur Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen [299].

Bei anhaltender oder schwerer bzw. zunehmender Dyspnoe nach COVID-19 sollten eine Lungenfunktion mit Messung der Inspirationskraft und eine Messung der Diffusionskapazität erfolgen und ggf. eine konventionelle Röntgenuntersuchung durchgeführt werden. Werden dort oder in den Funktionsuntersuchungen (Diffusionskapazität) Einschränkungen gefunden, sollte sich eine CT des Thorax anschließen. Die Kontrastmittelgabe dient dem Ausschluss von Veränderungen im Stromgebiet.

Frage: Sollte eine Spiroergometrie bei Belastungsdyspnoe nach COVID-19 durchgeführt werden? Die aktuelle Datenlage zeigt, dass die Spiroergometrie bei Patient*innen mit PCS insbesondere eine Dekonditionierung nach der Erkrankung belegt [271-274]. Auch kann sich eine Veränderung der Zwerchfellfunktion in der Spiroergometrie abbilden [300]. Sie kann nach Ausschluss der Kontraindikationen und unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Zustandes hilfreich sein für die Erstellung eines Trainingsprogramms [301]. Siehe hierzu auch Supplement Bewegungstherapie (Kapitel 23.6). Eine geringe Belastbarkeit kann auch ohne Dekonditionierung vorliegen und mit einer PEM einhergehen.

Frage: Gibt es einen Nutzen von Bronchodilatoren und/oder Steroiden als Inhalationsmedikation bei post-viralem Husten?

Anhaltender Husten ist ein häufiges Symptom bei COVID-19 in den ersten sechs bis zwölf Wochen nach der akuten Erkrankung, das sich im weiteren zeitlichen Verlauf verbessern kann. Bei stärkerer Symptomatik oder persistierenden Beschwerden kann in Analogie zu den Empfehlungen bei postinfektiösem Husten [289] ein Therapieversuch mit einem inhalativen Corticosteroid (ICS) und/oder Beta-2-Sympathomimetikum durchgeführt werden, insbesondere, wenn Hinweise für eine bronchiale Hyperreagibilität bestehen und erhöhte FeNO-Werte vorliegen (s.o.). Ggf. sind auch muskarinerge Substanzen bei postinfektiösem Husten wirksam [289, 302].

ICS +/- Bronchodilatoren als Versuch bei persistierenden Hustenbeschwerden. Ggf. können langwirksame antimuskarinerge Anticholinergika (LAMA) versucht werden.

19 Psychische Aspekte

19.1.1 Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen

Psychische Symptome sind sowohl als Folge der Infektion mit SARS-CoV-2 als auch als Prädiktoren von PCS beschrieben und mittlerweile metaanalytisch belegt. Damit ist hinreichend gezeigt, dass psychische und psychosomatische Vorerkrankungen Vulnerabilitätsfaktoren für das Auftreten von PCS-Symptomen darstellen. Psychoneuroimmunologische Beobachtungen belegen, dass insbesondere Stress zur Verschlechterung und Chronifizierung von virusbedingten, inflammatorischen Erkrankungen beiträgt [303]. Auch wurden Zusammenhänge zwischen initial schwacher Immunabwehr und langfristig erhöhten Inflamationsparametern mit Fatigue berichtet [195]. In einer Metaanalyse waren Angst und depressive Symptomatik, wahrgenommener Stress, Einsamkeit, Sorgen um COVID-19 mit einem höheren Risiko für PCS nach SARS-CoV-2 Infektion assoziiert [304]. In diesem Zusammenhang ist richtungsweisend, dass niedrige Cortisolwerte bei

gleichzeitig niedrigen PD1+ CD4+ T-Lymphozyten die Entwicklung von PCS prädictieren [305]. Zur Verhinderung einer wechselseitigen Chronifizierung ist daher zu empfehlen, frühzeitig diagnostisch und therapeutisch aktiv vorzugehen, da präventive Effekte einer psychosomatischen oder psychiatrischen Behandlung zu erwarten sind, auch wenn die Evidenz für dieses Vorgehen aktuell noch weitgehend fehlt.

19.1.2 Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen

Zahlreiche Studien zu SARS-CoV-2-Infizierten, meist an Patient*innen nach stationärer Behandlung, aber auch an positiv-getesteten Erkrankten in ambulanter Behandlung, bestätigten schon früh in der COVID-19-Pandemie diesen Zusammenhang [207, 208] darunter eine stetig wachsende Reihe von Metaanalysen [306-310]. Im Schnitt muss im ersten Jahr nach dem Infekt mit einer Psychopathologie bei jedem dritten Betroffenen gerechnet werden. Gerade bei posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) können diese Werte poststationär über einen längeren Zeitraum weiter steigen, insbesondere wenn Indikatoren niedriger Resilienz bestehen [311, 312].

Mit Hilfe von Instrumenten wie dem Patient Health Questionnaire (PHQ), dem State and Trait Anxiety Index (STAI) oder der PTBS-Checkliste für Zivilpersonen (PCL-C) wurden auf verschiedenen Kontinenten (Amerika, Europa, Asien) folgende Symptommhäufigkeiten berichtet: bis zu 60% Fatigue [313], 40% Schlafstörung [314], 42% Depressionen [314, 315], 42% Angststörungen [314, 315], 34% PTBS [314-318], 20% Stresssymptome [313] und 20% Zwangsstörungen [314]. Virusinfektionen werden zudem in Zusammenhang mit der Entwicklung von Psychosen gebracht [319]. Zwei Jahre nach Infektion sind noch 10-20% aller SARS-CoV-2-Infizierten von psychischen Symptomen betroffen.

Interessanterweise scheint die Zuschreibung von langfristig bestehenden Symptomen als Folgeerscheinung einer SARS-CoV-2-Infektion auch von der Überzeugung abzuhängen, ob eine Infektion durchgemacht wurde [56]. In diesem Zusammenhang ist auf die Einführung des Begriffs der Somatischen Belastungsstörung im ICD-11 (*Bodily Distress Syndrome*) hinzuweisen, eine Diagnose, die körperliche Symptome von Distress unabhängig von einer messbaren somatischen Ursache als behandlungswürdig und behandelbar beschreibt. Das heißt, im Sinne des biopsychosozialen Modells wird für diese Diagnose von einer Wechselbeziehung zwischen psychischer und somatischer Belastung ausgegangen. Unabhängig von dem Ausschlussnachweis somatischer Verursachung werden Symptome, die mit dysfunktionalen Gedanken, Gefühlen und Verhaltensweisen assoziiert sind, als behandlungswürdig eingestuft.

Weitere mediierende Effekte auf die Entwicklung psychischer Symptome und Erkrankungen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion werden außerdem z.B. für das Alter, das Geschlecht, den sozioökonomischen Status und vorbestehende psychische Erkrankungen beschrieben. So sind Kinder stark und Patient*innen über 65 weniger gefährdet, eine psychische Erkrankung zu entwickeln [320], wobei gerade bei Kindern unklar ist, wie groß der Einfluss von Pandemie-bedingtem Stress hierauf ist [246]. Frauen tragen ein höheres Risiko psychisch zu erkranken [246, 321-323], ebenso Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status [324]. Bei psychischen Erkrankungen prädisponiert insbesondere, wenn vor der akuten COVID-19 eine Angst- oder depressive Erkrankung diagnostiziert wurde [325, 326]. Auf diese Patient*innengruppen sollte also ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die Bedeutung der Krankheitsverarbeitung für die Chronifizierung und Prognose. Beim chronischen Kreuzschmerz erwiesen sich z. B.

schmerzbezogene Kognitionen wie Katastrophisieren und Angst-Vermeidungs-Überzeugungen (Fear-Avoidance-Beliefs), sowie passives oder überaktives Schmerzverhalten (beharrliche Arbeitsamkeit (Task Persistence; suppressives Schmerzverhalten) als bedeutsame prognostische Faktoren [172]. Zur PCS-Symptomatik gibt es hierzu noch keine Daten, klinische Erfahrungen sprechen aber dafür, dass insbesondere dysfunktionalen Vermeidungs- und Durchhaltungsmustern [327] eine Bedeutung zukommt.

19.2 Diagnostikempfehlungen

Bei klinischem Verdacht auf psychische Erkrankungen wie Depression, Angststörung, PTBS, Zwangsstörung, Somatisierungsstörung, Anpassungsstörung, Psychose oder Suizidalität nach COVID-19 ist ein Screening auf das Vorliegen einer entsprechenden Diagnose mittels geeigneter Screeningfragen (Tabelle 1) oder eines geeigneten validierten PROM als Screeninginstrument anzustreben (z.B. FSS, PHQ, GAD, HADS, GAF, WHODAS 2.0, SCL90, SOMS, IES, ICDL) [328].

Frage	Verdachtsdiagnose
- Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos? - Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?	Depression
- Haben Sie schon einmal einen Angstanfall gehabt, bei dem Sie plötzlich von Angst, Beklommenheit und Unruhe überfallen wurden? - Haben Sie manchmal unbegründet Angst z.B. in öffentlichen Verkehrsmitteln, auf öffentlichen Plätzen, vor besonderen Situationen, Gegenständen oder Tieren? - Haben Sie sich im letzten Monat oder länger ängstlich, angespannt oder voller ängstlicher Besorgnis gefühlt?	Angststörung
Haben Sie ein ungewöhnlich schreckliches oder lebensbedrohliches Ereignis erlebt, unter dessen Nachwirkungen Sie heute noch leiden?	PTBS
- Leiden Sie unter Angst, wenn sie bestimmte Dinge nicht tun können, wie z.B. die Hände waschen, und müssen Sie diese Handlungen extrem häufig durchführen? - Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?	Zwangsstörung
Leiden Sie unter häufigen und wechselnden Beschwerden (z.B. Kopf-, Brust-, Gelenk-, Muskel-, oder Bauchschmerzen, Darmbeschwerden, Hautjucken, Herzrasen oder Luftnot), für die die Ärzte keine hinreichend erklärende Ursache finden?	Somatisierungsstörung
Fühlen Sie sich mit der Bewältigung eines einschneidenden Ereignis in Ihrem Leben so stark belastet, dass dadurch Ihr Befinden spürbar beeinträchtigt ist?	Anpassungsstörung

Tabelle 1: Screeningfragen zu psychosomatischen und psychiatrischen Erkrankungen. Auswahl Kernscreeningfragen in Anlehnung an Leitlinienempfehlungen, operationalisierte psychodynamische Diagnostik [5, 329] und Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID) [330].

19.3 Behandlungsoptionen

Psychische Symptome und Erkrankungen sowie Hinweise auf dysfunktionales Coping sind in der Planung und Durchführung einer Behandlung und Rehabilitation von PCS zu berücksichtigen, inklusive der Behandlung von Fatigue und Stresssymptomen. Die häufig berichteten Bedürfnisse nach Ruhe und Stressreduktion sowie Symptome von Reizüberflutung und Überforderung sollten thematisiert werden, auch im Hinblick auf etwaige vorbestehende Belastungen und langfristig bestehende Strategien des Umgangs mit Stress, und es ist ausreichend Zeit zur Regeneration zu gewähren. Es ist wichtig, eine Stigmatisierung der Patient*innen zu vermeiden und die Beschreibung von Symptomen zunächst offen und unvoreingenommen entgegenzunehmen. Als hilfreich dabei hat sich erwiesen, mit der Patient*in ein bio-psycho-soziales Verständnis für die Erkrankung zu erarbeiten und damit sowohl die biologischen als auch die psychosozialen Einflussfaktoren einzubeziehen. Psychotherapeutische Behandlung ist angezeigt, wenn Einschränkungen bestehen, die die Alltagsbewältigung deutlich behindern oder unmöglich machen (z.B. die Fähigkeit, die Tagesstruktur aufrechtzuerhalten) und damit sowohl die körperliche als auch die psychische Lebensqualität eingeschränkt sind. Auch eine dysfunktionale Krankheitsverarbeitung (z. B. Avoidance/Endurance-Muster) oder fehlende Krankheitsakzeptanz können eine Indikation zur Psychotherapie darstellen. Hier stehen Methoden wie z. B. die Akzeptanz-Commitment-Therapie (ACT) [331] zur Verfügung. Im stationären oder teilstationären Setting haben sich eine Kombination aus Psycho- und Sport-/Bewegungstherapie bei einem engen Austausch im therapeutischen Team sehr gut bewährt. So werden dysfunktionales Vermeidungs- oder Selbstüberforderungsverhalten frühzeitig erkannt und überwunden. Für den Einsatz von Sport-/Bewegungstherapie bei psychischen Erkrankungen liegt mittlerweile gute Evidenz vor. Dies gilt für Angststörungen (z. B. Panikstörungen), Depressionen, Schlafstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen (u.a. [332-334]). Ausdauerorientierte körperliche Aktivität hat hier eine hohe Relevanz und in der jüngeren Vergangenheit konnten in Metaanalysen vermehrt Effekte für das Krafttraining gezeigt werden [335]. Letzteres gilt nicht bei gleichzeitigem Vorliegen einer PEM.

Im ambulanten Bereich stehen alle fachpsychotherapeutischen Angebote unspezifisch zur Verfügung. In diesem Bereich laufen aktuell Studien zur Effizienz von spezifischen psychotherapeutischen Konzepten bei Patient*innen mit Psychopathologie nach COVID-19 [336], z.B. Verhaltenstherapie [63, 337], spezialisierten Post-COVID-Angeboten mit Gruppentherapie und psychoedukativen Programmen, sowie digitalen Angeboten, wobei Psychotherapiestudien bislang deutlich unterrepräsentiert sind [338].

Bei Persistenz oder Exazerbation der Symptomatik im ambulanten Setting ist die stationäre Akut-Behandlung bzw. Rehabilitation angezeigt. Zentral ist die multimodale Behandlung der Patient*innen [303, 339]. Erste Pilotstudien konnten zeigen, dass solche interdisziplinären Angebote auf Grundlage kognitiv-verhaltenstherapeutischer Ansätze ähnlich hohe Effektstärken erreichen wie psychosomatische Rehabilitation bei anderen Indikationen [339, 340]. Dies schließt auch die Einbindung von Bewegungsangeboten [341, 342], Selbsthilfe-Gruppen (z.B. LongCOVID Deutschland), Telefonhotlines und von sozialen Interventionen ein. Bei schweren Formen von Depressionen und Angststörungen sollte auch leitliniengerecht eine psychopharmakologische Mitbehandlung erwogen werden.

Empfehlung: Psychische Beeinträchtigungen sollten erfasst, ernst genommen, und diagnostisch abgeklärt und behandelt werden. Bei Verdacht auf Einschränkungen der psychischen Gesundheit

(anhaltende Erschöpfung, anhaltende Niedergeschlagenheit, dysfunktionale Ängste, Einschränkung der Lebensqualität usw.) sowie auf eine dysfunktionale Krankheitsverarbeitung sollte eine entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden, um frühzeitig eine adäquate Behandlung in die Wege leiten zu können und Chronifizierung zu verhindern.

19.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Welche psychosomatisch/psychiatrischen Angebote können in der Allgemeinarztpraxis gemacht werden?

Angebote im Sinne der psychosomatischen Grundversorgung. Eingangs offene Fragen stellen: Nach allgemeinem und seelischem Befinden, nach einem verständigen und unterstützenden Umfeld, nach logistischen und finanziellen Sorgen fragen. Patient*innen mit ergebnisoffener und wertungsfreier Haltung ihre Situation in eigenen Worten darstellen lassen. Bei spezifischen Sorgen und Themen: Aufklärung über Stand des Wissens zu Häufigkeiten der Entwicklung entsprechender psychischer Störungen nach einer durchgemachten COVID-19 (s.o.), gemeinsame Erarbeitung positiver Entwicklungsschritte und Einflussfaktoren im Sinne einer Ressourcen-aktivierenden Gesprächsführung. Eine antidepressive Medikation kann entsprechend der AWMF-Leitlinie Depression bei leichter bis mittelgradig depressiver Symptomatik, wie sie meist im allgemeinärztlichen Kontext gesehen wird, nicht empfohlen werden

Frage: Wie kann eine psychische Belastung oder Erkrankung, die eine spezialisierte Behandlung erforderlich macht, effizient ermittelt werden?

Im Verdachtsfall die oben gelisteten Screening-Fragen

Tabelle 1) stellen, bei Bejahung einer Frage entsprechende Verdachtsdiagnose benennen und wenn möglich zunächst im Sinne der psychosomatischen Grundversorgung (Diagnose sichern, Gespräch anbieten. Ggf. zusätzlich oben genannte Screening Fragebögen ausfüllen lassen). Zur weiterführenden Diagnostik und Einleitung einer geeigneten Therapie fachspezifische Überweisung in die Psychosomatik oder Psychiatrie anbieten.

Frage: Wo kann fachspezifische Betreuung gefunden werden?

Spezialisierte Psychosomatik- oder Psychiatrie-Sprechstunden werden z.B. im Rahmen von Institutsambulanzen (PsIA und PIA) an den meisten Universitäts- und größeren Regionalkrankenhäusern angeboten bzw. über PCS-Sprechstunden vermittelt. Die ärztliche (Facharzt*in für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Facharzt*In für Psychiatrie und Psychotherapie) und psychologische Psychotherapeut*innensuche kann über die Suchseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen oder deren Terminvermittlungsstellen erfolgen. Auch Krankenkassen bieten hier teilweise Hilfe an.

20 Rheumatologische Aspekte

20.1 Einleitung

Häufige PCS-Symptome überlappen stark mit Symptomen einiger rheumatischer Krankheitsbilder. Für die Diagnose eines PCS ist der Ausschluss von Differenzialdiagnosen aus dem rheumatischen Fachgebiet deshalb entscheidend. Vor allem die häufigen Primärsymptome wie Fatigue,

muskuloskelettale Beschwerden und Leistungseinschränkung (siehe Abb.1), lassen sich auch bei Patient*innen mit Kollagenosen (z.B. systemischer Lupus erythematoses) und anderen chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen oder der Fibromyalgie finden [343].

20.2 Diagnostische Aspekte

Die teils schwer beeinträchtigende Fatigue kann im Rahmen von PCS nach Anstrengung deutlich verstärkt werden [344]. Dieses auch als PEM bezeichnete Symptom tritt bei Fatigue im Rahmen von chronisch-entzündlichen, rheumatischen Erkrankungen, z.B. Kollagenosen weniger häufig auf und ist nicht typisch für Fatigue in diesem Kontext [345]. Die Differentialdiagnose zur Fibromyalgie bzw. primär chronischen Schmerzen ist aber schwierig, da sowohl Risikofaktoren als auch Symptome (Fatigue, Ganzkörperschmerz, brain fog, keine systemische Entzündung, keine spezifischen Autoantikörper) und pathophysiologische Aspekte, wie zentrale Sensibilisierung eine sehr große Überlappung aufweisen [343].

Schmerzen im Rahmen von PCS werden oft als Muskel-, Weichteil- oder tiefsitzender Rückenschmerz beschrieben [69] und sind damit in der Differentialdiagnose auch zur Myositis und Spondyloarthritis abzugrenzen. Systemische persistierende Entzündung sollte im Falle von PCS aber nicht nachweisbar sein.

Wie auch bei vielen anderen viralen Erkrankungen kann es im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung zur temporären, unspezifischen, meist niedrig-titrigen Erhöhung von Autoantikörpern kommen oder eine reaktive Arthritis oder reaktive Myositis auftreten [346-348]. Diese reaktiven Erkrankungen sind einer spezifischen rheumatologischen Behandlung zugänglich.

20.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Grundsätzlich sollte aufgrund der Symptomähnlichkeit zu rheumatischen Krankheitsbildern die Indikation zur rheumatologischen Mitbeurteilung großzügig gestellt werden. Dies sollte zur korrekten Einordnung v.a. dann erfolgen, wenn Autoantikörper, z.B. persistierende anti-nukleäre Antikörper (ANA), im Rahmen der Abklärung gefunden werden.

Die Frage, ob eine COVID-19 dazu führen kann, dass eine rheumatische Erkrankung ausbricht oder verstärkt wird, wird kontrovers diskutiert [349-351] und ist im Rahmen der Krankheitsverarbeitung für viele Patient*innen mit neu aufgetretenen rheumatischen Erkrankungen relevant. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Wahrscheinlichkeit, eine rheumatische Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit einer COVID-19 Erkrankung oder COVID-19-Impfung zu entwickeln, nicht gleichzusetzen ist mit einem kausalen Zusammenhang, und dass diese zeitliche Korrelation aufgrund der großen Durchseuchung und der hohen Impfraten mehr oder weniger zwangsläufig gefunden werden kann, wenn man danach sucht. Es gibt Hinweis darauf, dass rheumatische Erkrankungen, wie (post-)virale Arthritiden oder PMR-ähnliche Erkrankungen nach COVID-19 auftreten können [352].

21 Rehabilitation

21.1 Einleitung

Eine kausale Therapie von PCS steht aktuell nicht zur Verfügung. In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass vor allem die pneumologische und die neurologische Rehabilitation zu einer deutlichen Verbesserung des Funktionsniveaus und der Lebensqualität bei Patient*innen mit entsprechenden somatischen Beeinträchtigungen nach schwerer COVID-19 führt [353-356]. Die medizinischen Rehabilitation COVID-19-Betroffener hat wesentlichen Anteil an der medizinischen Rehabilitationsversorgung, wie u.a. eine Erhebung der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V. dokumentiert [357]. Die Erhebung zeigt, dass der Versorgungsbereich der medizinischen Rehabilitation auf die Versorgung von Betroffenen mit PCS vorbereitet ist. In der Stichprobe gaben 173 von 338 teilnehmenden Einrichtungen (51%) an, Rehabilitationsmaßnahmen für Patient*innen mit einer PCS-(Zusatz-)Diagnose (U09.9!) anzubieten. Rehabilitationsangebote für Betroffene mit PCS waren im ganzen Bundesgebiet vorhanden. Am höchsten ist der Anteil von Post-COVID-(Zusatz-)Diagnosen in neurologischen Fachabteilungen. Auch andere Einrichtungen mit einschlägigen Fachabteilungen (Pneumologie, Kardiologie, Psychosomatik) zeigten hohe Quoten. Somatische (z.B. Lungenfunktionsstörung oder neurologische Folgeerkrankungen) oder psychische (z.B. posttraumatische Belastungsstörung, PTBS) Schwerpunkt-Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion werden am besten in der jeweiligen fachspezifischen Rehabilitation versorgt. Bei PCS mit seinen oft multiplen zu Einschränkungen von Aktivität und Teilhabe führenden Symptomen kann eine solche fachspezifische Zuordnung jedoch schwierig zu treffen sein bzw. bedarf einer interdisziplinären fachärztlichen Einschätzung.

Fachübergreifend bedeutsam ist ein multimodales Konzept der medizinischen Rehabilitation, in dem nach einer spezifischen „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF)-basierten Diagnostik die für die häufigsten Symptome wirkungsvollsten Therapie-Bausteine multiprofessionell angeboten werden:

- Atemtherapie bei funktionaler Dyspnoe und chronischem Husten
- Physio- und Sport-/Bewegungstherapie und individuell angepasstes aerobes Training (auch mit dem Schwerpunkt einer Fatigue-Behandlung und Pacing); vor dem Hintergrund von Patient*innenpräferenzen und möglicherweise ebenfalls vorliegender Implikationen (z. B. Muskelschwäche) individuell angepasstes Krafttraining; Monitoring von PEM und entsprechende Anpassung der Therapie
- neuropsychologische Diagnostik und kognitives Training bei entsprechenden Beeinträchtigungen
- fallbezogen weitere Therapien wie z.B. Ergotherapie und Logopädie
- spezifische (Psycho-)Eduktion zum Post-COVID-Syndrom
- Psychotherapie zur Optimierung der Coping-Strategien inkl. Pacing, zur Therapie der häufig vorliegenden psychischen Komorbidität und ggf. zur Schmerzbewältigung sowie Vermittlung von Entspannungstechniken.

Die Deutsche Rentenversicherung hat ein Eckpunktepapier mit Qualitätsanforderungen zur Rehabilitation bei PCS vorgelegt [358]. Zur Rehabilitation nach COVID-19 nimmt eine weitere Leitlinie ausführlich Stellung [359]. In dieser Leitlinie sollen wesentliche Aspekte auch daraus dargestellt werden.

21.2 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen

Frage: Welcher Kostenträger ist zuständig?

Rehabilitative Behandlung umfasst ein weites Spektrum von Therapieoptionen und Angeboten für COVID-19- und PCS-Betroffene. Sie beinhaltet auch ambulante Heilmittel und besteht bei initial schwerem Verlauf von der sehr frühen Rehabilitation noch auf einer Intensivstation, über die Frührehabilitation im Akutkrankenhaus, die Anschluss-Rehabilitation bzw. die rehabilitativen Heilverfahren in speziellen Rehabilitationseinrichtungen bis hin zur Rehabilitations-Nachsorge und Langzeit-Rehabilitation [360].

Im (teil)stationären Bereich sind v. A. zwei Arten der Rehabilitation relevant:

Die **Anschlussrehabilitation (AHB)** erfolgt direkt im Anschluss an eine Krankenhausbehandlung bei schwerem Infektionsverlauf in einer Rehaklinik mit AHB-Zulassung in der entsprechenden Indikation (hier v. a. Pneumologie und Neurologie, z.T. Kardiologie). Es gibt einen Indikationskatalog mit Krankheitsbildern, nach denen eine AHB erfolgen kann. Eine Einzelfallprüfung erfolgt nicht. Die AHB wird in der Regel vom Sozialdienst des vorbehandelnden Krankenhauses organisiert. Sie kann als Direktverlegung erfolgen, eine zwischenzeitliche Entlassung in die Häuslichkeit von maximal zwei Wochen ist möglich. Das AHB-Verfahren gibt es nur in den somatischen Indikationen.

Eine **medizinische Rehabilitation im Antragsverfahren (MRA)** ist hingegen ohne vorhergehenden Krankenhausaufenthalt möglich. Die MRA wird von den Versicherten oder Sorgeberechtigten/Betreuungspersonen beim zuständigen Kostenträger beantragt. Die handelnden Ärzt*innen oder psychologische Psychotherapeut*innen unterstützen dies durch die Erstellung eines Befundberichts und geben oft die Anregung hierzu. Eine MRA kann auch z. B. von der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) oder der Arbeitsagentur angeregt werden, insbesondere bei langen Arbeitsunfähigkeits(AU)-Zeiten. Auf Grundlage des Befundberichtes entscheiden die Kostenträger über den Antrag und die geeignete Fachdisziplin. Bei der Auswahl der Kliniken haben die Betroffenen ein Wunsch- und Wahlrecht, das zu berücksichtigen ist. Ein Heilverfahren (HV) ist sowohl in den somatischen Indikationen als auch in der Psychosomatik möglich.

Grundsätzlich gelten folgende Zuständigkeiten:

- **Rentenversicherung:** bei Menschen im Erwerbsleben, deren Erwerbsfähigkeit gefährdet ist (ein aktives Beschäftigungsverhältnis ist nicht erforderlich).
- **Krankenversicherung:** bei Menschen vor und nach dem erwerbsfähigen Alter (insbesondere Altersrentner) sowie bei Müttern und Vätern, sofern der mütter-beziehungsweise väterspezifische Kontext im Vordergrund steht.
- **Gesetzliche Unfallversicherung/Unfallversicherungsträger:** bei Erkrankung infolge (eines Arbeits- oder Schulunfalls oder) einer Berufskrankheit.
- Ggf. besteht auch eine subsidiäre Zuständigkeit der Träger der Sozialhilfe und bzw. nach dem Asylbewerberleistungsgesetz (AsylbLG)
- Bei privaten Versicherungen (PKV) bestehen je nach individuellem Vertrag unterschiedliche Regelungen, nicht immer ist die Rehabilitation mitversichert.

Auch die Rehabilitationsträger können Betroffene beraten und unterstützen. Im Ansprechstellenverzeichnis der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e. V. (BAR) finden sich Kontaktdaten, die die einzelnen Rehabilitationsträger und Integrationsämter für alle Sozialleistungsträger in Deutschland zu Verfügung stellen (www.ansprechstellen.de). Von den Ansprechstellen erhalten Betroffene Auskünfte oder Informationsangebote zum Beispiel über Leistungen zur Rehabilitation und Teilhabe, die Schritte zur Inanspruchnahme der Leistungen, das persönliche Budget sowie weitere Beratungsangebote, einschließlich des Angebots der ergänzenden unabhängigen Teilhabeberatung (EUTB®).

Frage: Wann sollen ambulante Heilmittel bzw. teilstationäre oder stationäre medizinische Rehabilitation verordnet werden?

Bei erst später im Verlauf festgestellten PCS-Symptomen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär ambulante Heilmittel verordnet werden, um die eingeschränkten Körperfunktionen, Aktivitäten und Teilhabe wiederherzustellen (ICF-Orientierung). Reichen diese nicht aus, bedarf es der multimodalen (teil-)stationären Rehabilitation [359, 360] im Sinne einer medizinischen Rehabilitation im Antragsverfahren (MRA). Darüber hinaus gewinnt die Teletherapie (App oder Web- basierte Therapieangebote im häuslichen Umfeld) zur Behandlung von PCS immer mehr an Bedeutung [361, 362].

Empfehlung: Zur Behandlung von PCS-bedingten Einschränkungen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel entsprechend der individuellen Belastbarkeit, ggf. auch aufsuchend oder telemedizinisch verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Partizipationsrestriktion entgegenzuwirken. Hierzu bieten sich Heilmittelverordnungen und/oder eine ambulante medizinische Rehabilitation gemäß BAR an. Ebenso kann ambulante Psychotherapie angeregt werden.

Eine teilstationäre (ganztägig ambulante) oder stationäre medizinische Rehabilitation sollte immer dann verordnet werden, wenn nach SARS-CoV-2-Infektion krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft, an der Schul- oder Arbeitswelt bestehen oder drohen, die der multimodalen ärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen und eine intensivierende/rehabilitationsspezifische Behandlung erfolversprechend erscheint. Dabei ist die individuelle Belastbarkeit zu beachten.

Frage: Welche Nachsorgeempfehlungen gibt es nach einer teilstationären oder stationären medizinischen Rehabilitation bei PCS?

Eine (teil-)stationäre Rehabilitation ist immer eine Phase der (intensiveren) rehabilitativen Behandlung, die häufig der ambulanten Fortsetzung bedarf. Bei Personen mit PCS ist zumindest mittelfristig der rehabilitative Bedarf inkl. Maßnahmen zur Förderung der Teilhabe am sozialen und Arbeitsleben bzw. der Schul- und Berufsausbildung über eine längere Zeit regelmäßig zu evaluieren, darauf macht die diesbezügliche Leitlinie aufmerksam [359, 360]. Dazu gehört auch die so genannte stufenweise Wiedereingliederung nach Krankheit (auch „Hamburger Modell“). An eine Wiedereingliederung wird dann gedacht, wenn arbeitsunfähige Mitarbeiter*innen ihre bisherige Tätigkeit nach ärztlicher Feststellung teilweise wieder ausüben können. Diese eingeschränkte Arbeitsfähigkeit soll genutzt werden, um stufenweise Belastbarkeit, soweit möglich, zu steigern und wieder in den Arbeitsprozess einzugliedern. Im Fall von PEM ist dieser Prozess zu adaptieren.

Etabliert sind weitere Angebote der Reha-Nachsorge, z.B. Rehasport/Funktionstraining oder eine psychotherapeutisch geleitete Nachsorge-Gruppe (PSY-RENA [363]). Auch Web-basierte Nachsorge-Angebote wie z. B. DE-RENA stehen inzwischen zur Verfügung und sind gerade in ländlichen Regionen, wo andere Angebote kaum verfügbar sind, hilfreich. DE-RENA besteht aus einer App für Patient*innen und einer Coaching-Plattform für Coaches und Therapeut*innen (<https://de-rena.de/>).

Empfehlung: Insbesondere bei chronischen Funktionseinschränkungen (u.a. die Kognition betreffend) sollen bei Personen mit PCS im erwerbsfähigen Alter neben Maßnahmen der medizinischen Rehabilitation auch die Indikation für Maßnahmen zur Teilhabe am Arbeitsleben bzw. ein berufliches Eingliederungsmanagement (BEM) geprüft und entsprechende Maßnahmen initiiert werden; für in Schule oder Ausbildung befindliche junge Menschen sollen diesbezüglich angemessene Nachteilsausgleiche (in Deutschland gemäß §209 SGB IX) initiiert werden.

Nach Entlassung der Patient*innen aus der Frührehabilitation/Rehabilitation sollte symptomorientiert ambulant oder teletherapeutisch die funktionsorientierte Therapie fortgesetzt werden.

Kontrollen des Rehabilitationsfortschrittes sowie eines Rehabilitations-, Therapie- oder psychosozialen Unterstützungsbedarfs sollten zunächst im ersten Jahr nach der Akuterkrankung mindestens einmal im Quartal erfolgen.

Frage: Wie kann eine medizinische Rehabilitation bei von PCS-Betroffenen beantragt werden?

Persistierende Krankheitsfolgen mit Gefährdung der Erwerbsfähig- oder Selbstversorgungsfähigkeit bzw. Einschränkungen der Teilhabe sind entscheidende Kriterien für einen Rehabilitationsbedarf, so dass die Kostenträger Reha-Maßnahmen bewilligen können, wenngleich „Long/Post-COVID“ in den offiziellen Indikationskatalogen für die medizinische Rehabilitation nicht explizit aufgeführt ist. Eine PCS-Rehabilitation ist inzwischen häufig umgesetzte klinische Praxis, wenn sie medizinisch indiziert ist.

Folgende Sachverhalte sind bei Indikationsstellung einer medizinischen Rehabilitation zur Behandlung von COVID-19-Folgeerkrankungen zu dokumentieren:

- *Rehabilitationsbegründende und weitere Diagnosen:* Hier erfolgt eine Angabe aller relevanten Diagnosen verschlüsselt nach ICD-10-GM. Sinnvoll ist es hier neben den COVID-19-Folgen (U09.9! Post-COVID-19-Zustand) und ggf. weiteren spezifischen Organdiagnosen ICD-basiert bereits die Krankheitsfolgen (Schädigungen/*Impairment*) aufzuführen, die den Rehabilitationsbedarf mitbegründen. Dies erleichtert die Auswahl einer passenden Rehabilitationseinrichtung. Beispiele sind
 - o G93.3 Chronisches Fatigue-Syndrom
 - o R06.0 Dyspnoe
 - o F06.7 Kognitive Störung
 - o R47.0 Dysphasie und Aphasie
 - o R47.1 Dysarthrie
 - o R13.- Dysphagie
 - o F32. Depressive Störung
 - o F40., F41. Angststörungen
 - o F43 Posttraumatische Belastungsstörung und Anpassungsstörung
 - o F54 Psychische Faktoren bei der Bewältigung einer körperlichen Erkrankung (z. B. Coping-Probleme, dysfunktionales Krankheitsverhalten)

- o R43.- Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes
- o R51 Kopfschmerz
- o G62.80 Critical-illness-Polyneuropathie
- o R26.- Störungen des Ganges und der Mobilität
- o R42 Schwindel
- o R00.2 Palpitationen
- o U50.- Motorische Funktionseinschränkung
- o U51.- Kognitive Funktionseinschränkung

Beantragt wird die Rehabilitation der Versicherten/Sorgeberechtigten. Ärztliche Aufgabe ist es, einen aussagekräftigen Befundbericht zu erstellen. Hierbei sollte auf folgende Punkte eingegangen werden:

- *Rehabilitationsbedürftigkeit und Verlauf der Krankenbehandlung:* Hier schildern Ärzt*innen kurz die Krankengeschichte und listen Schädigungen (Körperfunktionsstörungen) und Befunde auf, die für die Rehabilitation relevant sind. Rehabilitationsbegründende Körperfunktionsstörungen, die bei PCS häufiger festgestellt werden, sind: Minderbelastbarkeit / Fatigue, Belastungsdyspnoe, Husten, thorakales Druck-/Engegefühl, Lähmungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Sensibilitätsstörungen, kognitive Störungen (in den Bereichen Aufmerksamkeit / konzentrierte Belastbarkeit, Gedächtnis / Wortfindung, planerisches Denken), Kopfschmerzen, Depressivität, Angstsymptome. Zudem können negativ und/oder positiv wirkende Faktoren notiert werden (z.B. in einer Familie lebend oder soziale Isolation). Auch Risikofaktoren und Gefährdungen können angegeben werden (z.B. Übergewicht).
- *Rehabilitationsfähigkeit:* Hier wird angegeben, ob die Patient*innen in der Verfassung sind, eine Reha zu absolvieren (z.B. Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit liegt nicht vor; Patient*in ist bei den basalen Verrichtungen des täglichen Lebens selbständig) und für eine rehabilitative Therapie ausreichend belastbar.
- *Rehabilitationsziele:* Hier ist anzugeben, welche Ziele mit der Rehabilitationsleistung erreicht werden sollen (z.B. Verbesserung der körperlichen und psychophysischen Belastbarkeit, Verbesserung kognitiver Leistungen, psychische Stabilisierung).
- *Rehabilitationsprognose:* Hier wird angegeben, ob die formulierten Ziele durch die empfohlene Leistung und im vorgesehenen Zeitraum voll oder gegebenenfalls nur eingeschränkt erreicht werden können.
- *Zuweisungsempfehlungen:* Hier geht es beispielsweise darum, ob und welche Anforderungen die Rehabilitationseinrichtung erfüllen soll (z.B. Indikation Pneumologie (Dyspnoe, körperliche Minderbelastbarkeit), Neurologie (kognitive Störungen, Dysphagie, Dysarthrie, Aphasie, Lähmungen, Koordinationsstörungen), Psychosomatik (Fatigue, psychische Komorbidität, problematische Krankheitsverarbeitung), Kardiologie (Herzmuskelaaffektion), Rheumatologie (muskuloskelettale Affektion, Autoimmunprozesse). Auch wenn die Kombination verschiedener Indikationen im Sinne einer „dualen Reha“ sinnvoll ist, kann dies im Feld „Bemerkungen“ des Reha-Befundberichtes angegeben werden. Wenn eine bestimmte Rehabilitationseinrichtung gewünscht wird, sollten die Versicherten dies in ihrem Antrag mit ausdrücklichem Verweis auf das Wunsch- und Wahlrecht schriftlich kundtun.
- *Sonstige Angaben:* Hier geht es um Angaben beispielsweise zur Reisefähigkeit oder zum Bestehen einer Schwangerschaft. Für Patient*innen mit PCS-ME/CFS sind besonders flexible, der individuellen Belastbarkeit angepasste Konzepte erforderlich. Zudem müssen altersadaptierte Programme (z.B. für Kinder und Jugendliche sowie ggf. ihre Familien) gewählt werden.

Der Befundbericht für die Deutsche Rentenversicherung kann unter <https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Formulare/DE/pdf/S0051.html> heruntergeladen und elektronisch ausgefüllt werden. Er wird derzeit mit 35 € vergütet.

Frage: Gibt es Patient*innen mit PCS, bei denen keine Rehabilitationsfähigkeit vorliegt?

Vor Einleitung einer Rehabilitationsmaßnahme sollten die Schlüsselsymptome von PCS untersucht werden; hierzu zählen auch die PEM sowie eine orthostatische Intoleranz mit oder ohne PoTS. Liegen bei PCS mit PEM starke Einschränkungen der Alltagsfunktion vor, wird oftmals für Rehabilitationsmaßnahmen keine ausreichende Belastbarkeit bestehen. Dies kann bei einem Bell-Score von ≤ 30 angenommen werden (Bell-Score 30: „Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50% der Norm reduziert; in der Regel ans Haus gefesselt; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 2-3 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden“) [364].

Auch diesen Personen sollte, z.B. im Rahmen einer ambulanten aufsuchenden Betreuung ein individualisiertes Behandlungskonzept unter Berücksichtigung von Pacing-Strategien angeboten werden, das neben der symptomorientierten Therapie insbesondere darauf ausgerichtet ist, Patient*innen im Umgang mit der Erkrankung zu schulen, Anleitung zum Pacing und Selbstmanagement zu geben und die soziale Teilhabe zu fördern.

21.3 Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation

Im Weiteren werden indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation für von PCS Betroffene thematisiert. Sind z.B. die pulmonalen, neurologischen oder kardiologischen Schädigungen [365] für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, neurologische oder kardiologische Rehabilitation erfolgen [360]. Je nach individueller Symptomatik sind dabei begleitend oder grundständig psychosomatische, psychiatrische und/oder psychologisch-psychotherapeutische Behandlungsangebote indiziert, wobei auch die physische Stabilisierung im Rahmen der medizinischen Rehabilitation wesentlich zur Reduktion der emotionalen Belastung beitragen kann [366]. Eine individuelle Betrachtung mit Fokus auf die Belastbarkeit ist auch für das multidimensionale ME/CFS (G93.3) erforderlich.

21.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur indikationsspezifischen Rehabilitation

Frage: Wann ist (teil-)stationäre pneumologische Rehabilitation indiziert?

Über längere Zeit persistierende Krankheitsfolgen im Sinne eines PCS mit der Symptomkonstellation Dyspnoe und körperlicher Minderbelastbarkeit / Fatigue können sowohl bei Patient*innen nach einem kritischem, aber auch nach einem milden Akutverlauf bestehen.

Aktuell liegen erste Studien vor, welche die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität einer (Früh-)Rehabilitation bei COVID-19-Patient*innen nach einem schweren Akutverlauf mit Krankenhauseinweisung zeigen [353, 356, 366]. Pneumologische Rehabilitation konnte dazu beitragen, die körperliche Funktionsfähigkeit sowie lungenfunktionelle Einschränkungen zu verbessern.

In deutschen Studien wurden die Effekte nicht nur von Patient*innen mit schwerer COVID-19, sondern auch nach ambulant behandelter COVID-19 untersucht [356, 367]. Trotz eines milden bis moderaten Krankheitsverlaufs wiesen diese Patient*innen persistierende Krankheitsfolgen (wie z.B. vermehrte Dyspnoe und Fatigue) auch noch Monate nach ihrer SARS-CoV-2-Infektion auf und wurden in eine pneumologische Rehabilitation überwiesen. Nach einer in der Regel 3-wöchigen Rehabilitationsmaßnahme verbesserten sich sowohl körperliche Leistungsfähigkeit klinisch relevant (6-Minuten-Gehtest: mittelschwer Betroffene +48 m [95% Konfidenzintervall, KI 35-113 m], schwer Betroffene +124 m [75-145 m] [356]) sowie auch psychische Parameter bezogen auf Angst, Traumatisierung und Depression [367].

Empfehlung: Besteht nach COVID-19 eine alltags-, schul- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch Dyspnoe / und körperlicher Minderbelastbarkeit / Fatigue, sollte sowohl bei Krankenhausentlassung, als auch bei PCS zu einem späteren Zeitpunkt bei Nichtausreichen ambulanter Heilmittel die Verordnung einer (teil-)stationären pneumologischen Rehabilitation erfolgen.

Frage: Wann ist (teil-)stationäre neurologische Rehabilitation indiziert?

Zu unterscheiden sind zwei Subgruppen von PCS-Patient*innen, die wegen alltags-, schul- und/oder berufsrelevanten Körperfunktionsstörungen der neurologischen rehabilitativen Behandlung bedürfen:

Gruppe A. Patient*innen mit neurologischen Körperfunktionsstörungen, die – häufiger nach schweren bis kritischen Verläufen – seit der Akutphase bestehen und

Gruppe B. Patient*innen, die nach primär milden und moderaten Verläufen ggf. auch erst zu einem späteren Zeitpunkt unter neurologischen Körperfunktionsstörungen leiden, die die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben oder der Ausbildung relevant einschränken.

Gruppe A

Das PICS stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen [368, 369]. Das Syndrom zeichnet sich durch Lähmungen, kognitive und emotionale Störungen aus. Diese Komponenten können entweder einzeln oder kombiniert auftreten. Periphere Lähmungen beim PICS sind meist durch eine motorisch und axonal betonte CIP und eine CIM bedingt (siehe Kapitel 14), die häufig als Mischbild vorliegen [370]. Kognitive Störungen beim PICS und so auch für COVID-19-Betroffene gezeigt [183] betreffen gehäuft Aufmerksamkeits- und Gedächtnis- sowie Exekutivfunktionen, emotionale Störungen sowohl Angststörungen als auch depressive Störungen. Bei schweren und kritischen Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion bestehen individuell unterschiedliche Kombinationen aus Lähmungen, kognitiven und emotionalen Störungen teilweise über lange Zeit fort und bedürfen der medizinischen (Früh-)Rehabilitation, sowohl per- als auch post-akut [371, 372], als auch ggf. (erneut) im weiteren Verlauf. Auch ein Jahr nach einer intensivpflichtigen COVID-19 beklagten ca. $\frac{3}{4}$ der Überlebenden noch physische Einschränkungen, $\frac{1}{4}$ emotionale Belastungen und $\frac{1}{6}$ kognitive Leistungsminderungen [373]. Patient*innen mit initialer schwerem COVID-19 haben ein relevantes Risiko auch längerfristig kognitive Leistungsminderungen zu behalten sowie auch das Risiko für eine progressive Verschlechterung der Kognition [194].

Zudem können in Zusammenhang mit COVID-19 verschiedene weitere spezifische Erkrankungen wie Schlaganfälle, Enzephalomyelitiden, ein GBS, ein Miller Fisher-Syndrom, Hirnnerven-Neuritiden, Polyneuritiden, Myositiden, eine Myasthenia gravis und Plexopathien auftreten (siehe Kapitel 14), die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

Gruppe B

In prospektiven Beobachtungsstudien fanden sich drei bzw. sechs Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion gehäuft - auch bei primär nicht schwerer Infektion - neurologische Funktionsstörungen, neben einer Hyposmie oder Anosmie eine geminderte psychophysische Belastbarkeit, periphere Lähmungen (CIP/CIM), sprachliche bzw. kognitive Defizite und/oder Kopfschmerzen bzw. Muskelschmerzen [374-376] und neuropathische Beschwerden [181]. Auch in einem Post-COVID-Rehabilitationskollektiv wurden häufig neurologische Beeinträchtigungen, u.a. Koordinationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit berichtet [367]. Im Verlauf der ersten Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion kommt es teilweise zu einer funktionellen Erholung. Bei den Personen mit leicht bis moderater SARS-CoV-2-Infektion und neurologischen LC/PC-Manifestationen wurde beobachtet, dass früh nach der Infektion Fatigue und Kopfschmerzen am häufigsten berichtet werden (89,3% bzw. 80,4%), nach sechs Monaten jedoch Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten (61,5% bzw. 68,8%) mit den höchsten relativen Häufigkeiten; auch waren die Verbesserungsraten von initial zu sechs Monaten nach der SARS-CoV-2-Infektion bzgl. Fatigue und Kopfschmerzen höher als bezgl. der kognitiven Leistungsminderungen [377]. Für die Behandlung wichtig ist zwischen subjektiv beklagten und psychometrisch objektivierten kognitiven Leistungsminderungen zu differenzieren, da erstere häufiger auch durch psychische Belastungen und Komorbiditäten bedingt sind, während letztere auf eine Gehirnbeteiligung hinweisen [186].

Nicht selten schränken die neurologischen Symptome die Teilhabe am gesellschaftlichen, Schul- und Arbeitsleben relevant und über längere Zeit ein.

Empfehlung:

PCS-Betroffene mit sensorischen, sensomotorischen Störungen, Schluck-, Sprech- oder Sprachstörungen und/oder kognitiven Veränderungen sollten einer neurologischen Evaluation und neurorehabilitativen Versorgung zugeführt werden.

Besteht nach COVID-19 eine alltags-, schul- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch sensomotorische Störungen, Schluck-, Sprech- oder Sprachstörungen und/oder kognitive Funktionsstörungen, sollte sowohl bei Krankenhausentlassung als auch bei PCS zu einem späteren Zeitpunkt bei Nichtausreichen ambulanter Heilmittel die Verordnung einer (teil-)stationären neurologischen Rehabilitation erfolgen.

Schwerstbetroffene bedürfen zunächst der neurologischen Frührehabilitation.

Frage: Wann ist (teil-)stationäre kardiologische Rehabilitation indiziert?

Bei COVID-19 dominieren zwar respiratorische Symptome das klinische Erscheinungsbild, aber SARS-CoV-2-Infektionen können auch mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen wie einer Lungenarterienthrombose, Myokarditis, oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) einhergehen [378].

In diesen Fällen bedarf es in Abhängigkeit von den individuellen Befundkonstellationen sowie der psychosozialen Situation der (teil-)stationären kardiologischen Rehabilitation. Die Inhalte der kardiologischen Rehabilitation richten sich nach den Hauptindikationen wie ACS, Myokarditis oder LAE [379], sollten aber durch erkrankungsspezifische Angebote wie die Erfassung einer potentiell vorliegenden Fatigue-Symptomatik mittels Fragebogen, COVID-19-Gesprächsgruppen, u.ä. erweitert werden. Die Unterstützung der Krankheitsverarbeitung ist ebenso wichtig wie die Vorbereitung der sozialen, schulischen und beruflichen Wiedereingliederung.

Empfehlung: Bei persistierenden Krankheitsfolgen im Rahmen einer COVID-19-assoziierten schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung wie einer LAE, Myokarditis, oder einem ACS sollte die Verordnung einer kardiologischen Rehabilitation erfolgen.

Frage: Wann ist (teil-)stationäre Rehabilitation zur Behandlung psychischer und psychosomatischer Erkrankungen bei PCS indiziert?

Psychosomatische Rehabilitation ist angezeigt bei

- klinisch relevanten psychischen Störungen im Rahmen der PCS-Erkrankung wie einer Anpassungsstörung, PTBS, Depression, Angststörung oder Somatisierungsstörung (siehe hierzu Kapitel "psychische Aspekte").
- Dysfunktionalem Krankheitsverhalten, wie z. B. dysfunktionaler Selbstüberforderung oder Schonverhalten bei Fatigue-Symptomatik und Unterstützungsbedarf bei der Krankheitsbewältigung und -akzeptanz.

Wegen der häufigen Komorbidität somatischer und psychischer COVID-19-Folgen sind integrierte, fächerübergreifende Rehabilitationskonzepte sinnvoll [339], wie sie bereits bei anderen komorbiden Störungen erfolgreich evaluiert wurden [380]. Hier bedarf es weiterer Studien zur Konzeptentwicklung und -evaluation. Obwohl erste positive Befunde bereits vorliegen [381], bedarf es weiterer Studien zur Konzeptentwicklung und -evaluation.

Empfehlung: Bei psychischen Krankheitsfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion sollte bei anhaltenden oder exazerbierenden Symptomen unter ambulanter Behandlung die Indikation für eine psychosomatische, (teil-)stationäre Rehabilitation geprüft werden.

21.4.1 Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten / Beruf

Die Beratung hinsichtlich eines Selbstmanagements und die Planung des "Weges zurück" in Alltag und Arbeit sowie (gesundheitsorientierte) körperliche Aktivität erstreckt sich auf folgende zentrale Aspekte:

Festlegung realistischer Ziele:

- vor der Rückkehr an den Arbeitsplatz kann die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit (Arbeitsfähigkeit) durch Spiroergometrie gemessen werden, um eine akute/chronische Überlastung zu vermeiden, Verschlechterung des Gesundheitszustandes und Rückfälle zu verhindern solange keine Kontraindikationen (u.a. PEM) vorliegt [382, 383].
- sind die Voraussetzungen für die Arbeitsfähigkeit in den Funktionstesten gegeben, ist eine Beratung zum Selbstmanagement und zur Planung des "Weges zurück" in den Arbeitsalltag (z.B. durch BEM), und zur (gesundheitsorientierten) körperlichen Aktivität, ambulanten und/ oder online-basierten Bewegungstherapie sinnvoll. Damit soll das Risiko einer akuten oder chronischen Überlastung minimiert und eine Teilhabe im Rahmen der objektiv festgestellten Arbeitsfähigkeit/Belastbarkeit der Patient*innen ermöglicht werden.

- partizipative Entscheidungsfindung über einen gesunden Mittelweg der körperlichen Aktivität, welcher die individuellen Belastungsgrenzen berücksichtigt
- strukturierte hausärztliche Betreuung und Behandlungsplanung gemeinsam mit den Patient*innen und/oder deren Angehörigen bzw. Betreuungspersonen.
- körperliche Aktivität hat in der Regel eine Vielzahl an Gesundheitseffekten für Personen nach COVID-19, aber ein überhastetes “Zuviel wollen” bringt keinen Benefit; das (langfristige) Ziel sollte gesundheitsförderliche körperliche Aktivität gemäß der Nationalen Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung bzw. der WHO sein [384, 385].
- Alle Patient*innen nach COVID-19 mit initial mildem und moderatem Verlauf sollten darüber aufgeklärt sein, dass sich Symptome in den allermeisten Fällen im Verlauf von einigen Wochen, längstens Monaten, vollständig zurückbilden und meist keine bleibenden Schäden hinterlassen. Es ist allerdings auch nach mildem oder moderatem Verlauf möglich, dass Symptome persistieren.
- Einschränkungen der Leistungsfähigkeit sollten besprochen bzw. je nach Ausmaß abgeklärt werden. Dies liegt in der Verantwortung der Primärversorgung.
- Die Kernpunkte (nach Ausschluss relevanter struktureller Folgeschäden) sind:
 - o Ist die Bewältigung der täglichen Aktivitäten und einer Gehstrecke von 500 m in der Ebene symptomfrei möglich?
 - o Gemeinsame Abschätzung der Alltagsbelastung: Ausmaß der körperlich erforderlichen Fitness? Störungen der Kognition relevant für Freizeitbeschäftigungen/Bedienen von Maschinen oder Transportmitteln?

Als Technik zur Wiedererlangung von Alltagsfähigkeiten ist unter Berücksichtigung des *Pacings* beschrieben:

- Belastungsbeginn: Spazieren (individuell angepasste Steigerung von Spazierdauer und Tempo etc.), individuell angepasste Steigerung der alltäglichen Belastung (vom Kochen zum Einkaufen, vom Zusammenräumen zum Putzen)
- Bei Verschlechterung der Symptome: Pause und Rückkehr zum absolvierbaren Niveau nach Abklingen der akuten Beschwerdesymptomatik
- Evaluation einer (ambulanten) Rehabilitationsmöglichkeit bzw. – Notwendigkeit [368]
 - o Physiotherapie, Sport-/Bewegungstherapie (ambulante) Rehabilitation (z. B. [339])
 - o Ergotherapie
 - o Logopädie [386]
 - o Psychotherapie

Die 3-P-Regel kann hilfreich sein (Pacing, Planen, Priorisieren).

Belastungsgrenzen und Berufseignung bei anhaltenden starken Einschränkungen können während oder vor einer Rehabilitation durch Spiroergometrie und Laktatdiagnostik erhoben werden (nach Ausschluss von Kontraindikationen), und je nach Situation vor Arbeitsantritt mit den zuständigen Präventivkräften im Betrieb (Sicherheitsfachkraft, Betriebsärzt*in) und den zuständigen Institutionen (Arbeitsinspektion) besprochen werden [382, 383]. Siehe hierzu auch Abschnitt Begutachtung 23.5.

In vielen Fällen können (vorübergehende) Anpassung von Arbeitsplatz und Arbeitsbedingungen den Wiedereintritt ins Berufsleben erleichtern bzw. vorverlegen. Auch hier sind die Präventivkräfte gefragt, idealerweise in Kooperation mit den Primärversorgern.

Eine Krankschreibung erfolgt nach den bekannten Grundsätzen, das Kriterium ist die tatsächliche, anforderungsbezogene Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die Diagnose sollte sich auf das

jeweilige dominierende Symptom beziehen, da PCS derzeit noch als Komplex äußerst unterschiedlicher Symptome zu sehen ist, und als klare Diagnose nicht ausreichend definiert ist. Eine Ausnahme stellt das ME/CFS als eigenständige Diagnose dar (G93.3 U09.9!).

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sollte die Beschulung bzw. Ausbildung an Symptomspektrum und Belastbarkeit individuell angepasst bzw. durch Nachteilsausgleich und Sonderregeln optimal unterstützt werden.

Anmerkung: Eine Schwierigkeit, die sich aufgrund der Beanspruchung der Rehabilitationsstrukturen ergibt, ist eine mögliche Überbrückung der Zeitspanne bis zum Antritt der Rehabilitation. Eine Arbeitsaufnahme in dieser Zeit wird für körperlich arbeitende Personen meist nicht immer problemfrei möglich sein, woraus sich Schwierigkeiten ergeben können. Die Begutachtung durch und gemeinsame Entscheidung mit Fachärzt*innen je nach Gegebenheiten ist dringend empfohlen. Auch die Kontaktaufnahme mit Arbeitnehmerschutzeinrichtungen (Gewerkschaft) sollten den Betroffenen angeraten werden. *Case Manager* der Krankenkassen können bei der Organisation der Wiedereingliederung unterstützen, soweit solche verfügbar sind.

Spekulative Annahmen über eine tatsächliche Arbeitsrückkehr sollten gegenüber den Arbeitgebenden aufgrund der unklaren Krankheitsdauer bei PCS vermieden werden (daher max. "voraussichtliche Rückkehr"). Es sollte eher möglichst konstruktiv über eine gestufte Rückkehr in den Arbeitsprozess mit dem Arbeitgebenden gesprochen werden.

Insbesondere kognitive Einschränkungen und Fatigue haben nicht selten sehr protrahierte Heilungsverläufe, bei denen bisherige Instrumente wie eine stufenweise Wiedereingliederung zu kurz greifen. Sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft ist es aber von besonderer Relevanz, diesen oft hoch qualifizierten und-motivierten Arbeitskräften die weitere Teilhabe am Erwerbsleben zu ermöglichen. Hier bedarf es der Entwicklung und Evaluation langfristig angelegter Programme zur beruflichen Wiedereingliederung, zum Casemanagement und von Unterstützungsangeboten durch die Arbeitgeber (z. B. Bereitstellung entsprechend angepasster Arbeitsplätze, Homeoffice etc.) [387].

22 Schlussbemerkungen

Bei Fertigstellung der S1-Leitlinie zu PCS überblicken wir den Zeitraum von Anfang 2020 bis 01.04.2024. Es erfolgten Updates der jeweiligen Kapitel im Rahmen des Leitlinienprojektes sowie die Erweiterung um Rheumatologie und Bewegungstherapie.

Die Krankheitslast durch PCS, ebenso wie die Kosten, die hier durch direkte Diagnostik, aber auch Berufsunfähigkeit entstanden sind und entstehen werden, lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt nur annähernd bemessen. Das Problem der Arbeits-, Schul- und Ausbildungsunfähigkeit stellt eine weitere große Herausforderung dar, nicht nur im Bereich der Gesundheitspflege und Krankenversorgung. Das in mehreren Abschnitten genannte Fehlen von therapeutischen, evidenzbasierten Ansätzen, wird möglicherweise durch laufende Studien beantwortet werden. Die Autoren werden in den geplanten Leitlinienaktualisierungen die zunehmende Evidenz einarbeiten.

23 Supplement

23.1 Infektiologisch/immunologische Aspekte

23.1.1 Persistenz von Viren bzw. Virusbestandteilen

Einige Studien weisen aus, dass unter Verwendung molekulargenetischer Testverfahren in verschiedenen Organen eine Viruspersistenz für mehrere Monate bei symptomatischen Patient*innen nachgewiesen werden kann [388-390], insbesondere bei Patient*innen mit Immundefekten [391]. Andere Studien weisen eine Virusausscheidung im Respirationstrakt [392] oder Gastrointestinaltrakt [393] bis vier bzw. zwei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion nach, ohne dass die Patient*innen unter Symptomen leiden müssen. Somit kommt es ohne Zweifel bei einer Gruppe von Patient*innen zu einer Viruspersistenz, die zumindest bis zu einem gewissen Ausmaß eine Immunaktivierung bedingen kann.

23.1.2 Anhaltende Immunaktivierung/Autoantikörper

Ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen ist bei Patient*innen mit PCS eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes zu beobachten. Vereinbar mit der Hypothese einer Autoimmunerkrankung wird eine T- und B-Zell-Dysregulation (-dysfunktion) in der Pathophysiologie von PCS postuliert [394]. SARS-CoV-2 könnte in Antigen-präsentierenden Zellen eine „bystander-Aktivierung“ von T-Zellen oder Antikörpern gegen Autoantigene auslösen. Eine Vielzahl von Autoantikörpern wurden bei akuter COVID-19 inzwischen beschrieben und als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Post-COVID identifiziert [395]. Die Hypothese einer zellulären Immundysregulation wird durch die Beobachtung gestützt, dass in Autopsiestudien eine hohe Dichte von CD8⁺-T-Zellen in der Lunge und anderen Organen beobachtet wurde. Mögliche Ursachen für Hyperinflammation oder Autoimmunität könnten auch Veränderungen des Mikrobioms im Gastrointestinaltrakt sein [396]. Eine (pro-inflammatorische) Dysbiose ist typisch für COVID-19-Patient*innen, persistiert über den Krankenhausaufenthalt hinaus und korreliert mit dem Schweregrad der COVID-19 sowie einer verlängerten fäkalen SARS-CoV-2-Ausscheidung [397, 398]. Erhöhte Blutspiegel von Zytokinen, darunter Interferone, Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, CXCR6-CXCL16 und Tumornekrosefaktor (TNF) wurden bei Post-COVID nachgewiesen [399, 400].

23.1.3 Diagnostikempfehlungen

Neben einer T-Zell-vermittelten Autoimmunität gibt es Hinweise auf Autoantikörper bei Patient*innen mit COVID-19. So konnten in einer Studie bei 52% der Patient*innen anti-Phospholipid-Antikörper nachgewiesen werden [401]. Ebenfalls konnten Autoantikörper gegen Interferone, Neutrophile, Citrullin und Zellkerne bei 10-50% der Patient*innen mit COVID-19 nachgewiesen werden. Auch wenn es unklar ist, wie lange diese Antikörper persistieren (und ob sie bei Patient*innen mit PCS länger persistieren), sind sie doch in die Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, dem systemischen Lupus erythematodes oder rheumatoider Arthritis eingebunden [402, 403]. Typisch für eine schwere COVID-19 ist die Lymphopenie [404]; dieser T- bzw. B-Zellmangel korreliert auch mit einer persistierenden Virusausscheidung (s. o.) [405, 406]. Eine für im Median über 54 Tage persistierende Lymphopenie und erhöhte CrP- bzw. D-Dimer-Werte finden sich in einzelnen Studien bei 7,3%, bzw. 9,5% der Patient*innen mit überstandener COVID-19 [407, 408]. Allerdings konnten andere Arbeitsgruppen keine Veränderungen von Laborparametern nachweisen [46].

Somit kann PCS weder durch eine einzelne Laboruntersuchung noch durch ein Panel an Laborwerten diagnostiziert oder wahrscheinlich gemacht werden. Die Labordiagnostik dient in erster Linie der Differenzialdiagnostik.

Bei Patient*innen mit persistierenden Symptomen und Immundefizienz kann eine PCR auf SARS-CoV-2 durchgeführt werden, um zu unterscheiden, ob die Symptome im Rahmen einer persistierenden aktiven SARS-CoV-2-Infektion oder als Folgeerkrankung zu werten sind. Bei einem Teil der PCS-Patient*innen mit anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden kann SARS-CoV-2 mittels PCR im Stuhl auch noch nach Monaten nachgewiesen werden [409].

23.2 Primärärztliche Aspekte

Empfehlungen für die Basisdiagnostik (unter Berücksichtigung bekannter Komorbiditäten):

1. Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung
2. Labor: Diff.-BB, CrP oder BSG, Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, TSH, Urin-Stix (fakultativ: CK, Troponin, Ferritin, LDH, D-Dimere, NT-proBNP; s. auch spezifische Kapitel)
3. Screening-Fragen zu Fatigue, anhaltender körperlicher Erschöpfung, Belastungsintoleranz /PEM (eines der häufigsten Symptome in den meisten PCS-Studien), Schmerzen, kognitiven Störungen, depressiven Verstimmungen und Angststörung (siehe Kapitel "Fatigue" und "psychische Aspekte") [39].

23.2.1 Fatigue

Es sollte erfasst werden, ob körperliche Aktivität die Fatigue bessert oder (im Sinne von PEM) zu einer Zunahme dieser und weiterer Beschwerden führt. Bei Besserung kann eine gut kontrollierte, ggf. supervidierte körperliche Aktivierung basierend auf sport-/bewegungs-therapeutischen Trainings- und Belastungsprinzipien empfohlen werden. In der klinischen Untersuchung ist besonders auf auffällige Lymphknoten, abdominellen Tastbefund und der orientierenden neurologischen Untersuchung insbesondere mit Erfassung von Veränderungen in Muskelkraft, -trophik, -tonus und Eigenreflexen sowie kognitive Leistungsminderung bzw. psychische Symptome (Depressivität, Ängste) zu achten (siehe Abschnitt 15). Es sollte gefragt werden, ob die Fatigue zu relevanten Einschränkungen im Alltag und Berufsleben führt und ob weitere Symptome wie Schlafstörung, Depression, Angst, Belastungsintoleranz, kognitive Störungen, orthostatische Intoleranz und Schmerzen vorliegen. Gegebenenfalls sollte das Vorliegen einer/eines ME/CFS anhand der verfügbaren klinischen Diagnosekriterien abgeklärt werden (siehe Kapitel Fatigue) und eine Überweisung zum Neurologen erfolgen. Schweregrad und Häufigkeit von ME/CFS-typischen Symptomen sollten möglichst quantitativ erfasst werden [54].

23.2.2 Dyspnoe (Ruhe –/Belastung-) Husten

Bei den/die Patient*innen stark beeinträchtigenden Symptomen (insb. nach einem schweren Verlauf) sollte unter Zuhilfenahme der Vorbefunde die Basisdiagnostik erweitert werden mit Labor (inkl. Bestimmung der D-Dimere), Lungenfunktionsanalyse, SpO₂-Messung, Bestimmung der D-Dimere, EKG, evtl. Röntgenthorax. Wenn es hier keine Warnhinweise gibt und alles unauffällig ist, dann abwartendes Offenhalten und Wiedervorstellung. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik, niedriger O₂-Sättigung, pathologischem Auskultationsbefund oder Hinweisen für thromboembolische Ereignisse oder Herzinsuffizienz sollte weiterführende Diagnostik erwogen werden.

23.2.3 Kopfschmerzen

Hohe Spontanheilungsrate nach COVID-19. Klinisch-neurologische Verlaufskontrollen. Kopfschmerz-Tagebuch. Adäquate Schmerztherapie zur Vermeidung von Chronifizierung. Bei fehlenden Warnhinweisen sollte eine Re-Evaluation nach spätestens vier Wochen vorgenommen werden. Bei sehr starken Symptomen oder neurologischen Auffälligkeiten sollte spezialisierte Diagnostik vorgenommen werden.

23.2.4 Riech- und Schmeckstörungen

Geruchs- und Geschmacksstörungen sind häufige Phänomene bei COVID-19. So leiden mehr als 40% aller Erkrankten an Geruchs- oder Geschmacksveränderungen oder -verlust. Die mittlere Dauer dieser Störung in PCS-Einrichtungen beträgt 2,5 Monate [410]. Nach sechs Monaten haben sich etwa 90% der Patient*innen mit Riechstörungen weitgehend verbessert [411]. Sollten die Symptome länger als vier Wochen andauern und sich zusätzlich noch neurologische oder andere spezifische Begleitsymptome einstellen, ist eine spezialisierte Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

23.2.5 Schlafstörungen

Empfehlenswert ist ein Schlaftagebuch [39] zur Erfassung der spezifischen Problematik. Es sollten die Regeln der Schlafhygiene und Stimuluskontrolle mit den Betroffenen besprochen werden, siehe Anwenderversion für den hausärztlichen Bereich der Leitlinie Insomnie [412]. .

23.2.6 Allgemeine Schmerzen

Schmerzen (insbesondere im Thoraxbereich aber auch allgemein Muskelschmerzen) sind ein häufiges Syndrom nach COVID-19. Die meisten dieser Symptome verringern sich innerhalb von zwei bis sechs Monaten. Eine primärärztliche multimodale und symptomorientierte Diagnostik unter Berücksichtigung abwendbar gefährlicher Verläufe sollte erfolgen. Bei der medikamentösen Therapie sollte darauf geachtet werden, das WHO-Stufenschema einzuhalten, wobei die Leitlinie zu Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen beachtet [413] und potentiell abhängig machende Substanzen vermieden werden sollten. Neben der medikamentösen Therapie sollte auch die physikalische Medizin und die psychosomatische Behandlung der Schmerzen im Vordergrund stehen [45].

23.2.7 Psychische Beschwerden

Die Abgrenzung von psychischen und somatischen Beschwerden bei PCS kann diagnostisch und therapeutisch herausfordern, da zahlreiche Symptome nicht eindeutig und mitunter nur graduell der einen oder anderen Kategorie zugeordnet werden können. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit der wechselseitigen Verstärkung somatischer Symptome und psychosozialer Faktoren.

Die Patient*innen können sich zudem im Spannungsfeld der somatischen und psychischen Diagnosen aber auch der Unter-, Über- und Fehlversorgung wiederfinden.

Therapeutische Gespräche gemäß den üblichen Kriterien der haus- bzw. kinder- und jugendärztlichen Behandlung sind regelhaft anzubieten und es ist auf eine gemeinsame Entscheidungsfindung bei diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen zu achten.

Bei ausgeprägter Symptomatik, ausbleibender Besserung über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder erheblichen ungünstigen psychosozialen Einflussfaktoren sollte eine spezialisierte psychosomatische oder psychiatrische Mitbehandlung, Maßnahmen wie Ergo- oder Entspannungstherapie, oder eine psychosomatische Rehabilitation erfolgen.

23.3 Logopädische Aspekte

Die Symptomatik bei PCS-Patient*innen ist vielfältig und komplex und sie kann sich in unterschiedlichen Therapiebereichen der Logopädie auswirken. Der Begriff "Logopädie" wird hier stellvertretend für alle sprachtherapeutischen Berufsgruppen verwendet. Die Handlungsfelder der Logopädie umfassen: Sprache, Sprechen, Stimme, Schlucken sowie als physiologische Voraussetzung die Atmung. Zu berücksichtigen sind auch Riech- und Geschmacksstörungen, Husten und Atemnot, da sie sowohl die Schluckfunktion und Ernährung als auch die Phonation beeinträchtigen können.

23.3.1 Kognitive Kommunikationsstörungen

Kognitive Kommunikationsstörungen können bei PCS-Patient*innen entstehen durch primäre neuronale Schädigungen oder sekundär z.B. im Rahmen eines PICS. Folgende kommunikative Beeinträchtigungen werden im Rahmen eines PCS Syndroms beschrieben [414, 415]: lexikalische Störungen und Wortabrufstörungen, phonetisch-phonologische Störungen und Störungen der semantischen Sprachverarbeitung [416], Aufmerksamkeits- und dysexekutive Störungen, Störungen des verbalen Gedächtnisses und visuell-räumlicher Funktionen.

Empfehlungen:

1. *Differentialdiagnostische Abklärung*: aphasische Sprachstörungen vs. kognitive Kommunikationsstörungen vs. sprechmotorische Störungen. Zeigen sich Auffälligkeiten, muss eine differenzierte Abklärung durch standardisierte und valide klinische Diagnostikverfahren erfolgen.
2. *Therapieableitung* aus dem individuellen Störungsprofil, das sich aus den Ergebnissen einer spezifischen Anamnese sowie der störungsspezifischen Diagnostik ergibt. Derzeit existieren weder für die Diagnostik noch für die Therapie standardisierte und validierte Verfahren für PCS-Patient*innen ohne neurologische Korrelate.

23.3.2 Dysphagien

Ursachen von Dysphagien bei PCS-Patient*innen sind laryngeale Schädigungen durch eine invasive Beatmung (*Post-Extubations Dysphagie* – PED) [417-419], PICS, primäre virusbedingte Encephalopathien und Neuropathien (z.B. post-virale vagale Neuropathie - PVVN) und Autoimmunreaktionen [420] häufig assoziiert mit den folgenden endoskopischen Befunden [417, 419, 421]: Ödeme und Erytheme, Laryngeale Bewegungseinschränkungen und Atrophien, kompensatorische hyperfunktionelle Bewegungen der Glottis und supraglottischen Strukturen, laryngeale Hypästhesie, pharyngeale Retentionen von Sekret und Nahrung (valleculae, sinus piriformes), eine hohe Rate an (stillen) Aspirationen.

Empfehlungen:

- Abklärung behandlungsbedürftiger Schluckstörungen durch klinische Schluckfunktionsuntersuchung [422] und instrumentelle Schluckuntersuchungen (flexible endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs – FEES; Videofluoroskopie des Schluckaktes – VFSS), ggf. wiederholte Durchführung bei fluktuierender Symptomatik [421]

- Einschätzung und Verlaufsdokumentation des Dysphagie-Schweregrades anhand funktioneller Skalen
- Evaluation der Ernährungssituation bei Geschmacks- und Geruchsstörungen (Hypogeusie, Hyposmie), da beeinträchtigte Patient*innen dazu neigen, ihre Ernährungsgewohnheiten zu verändern (Qualität und Quantität)
- Geruchstraining [149]
- Berücksichtigung von Ernährungsempfehlungen für COVID-19 sowie PCS-Patient*innen bei der Empfehlung von modifizierten oralen Koststufen [423]
- Ödem- und Refluxmanagement, z.B. Inhalation, ausreichende Hydratation, Medikation [419]

23.3.3 Dysphonien

Folgende Ursachen für Dysphonien im Rahmen einer PCS-Symptomatik werden diskutiert [420, 424, 425]:

Postvirale vagale Neuropathie (PVVN): bilaterale Schädigung der sensorischen und motorischen Anteile des N. vagus [420, 424-427], laryngeale / vokale Fatigue, Odynophagie, Dysphagie, Schmerzen, Husten, Globusgefühl, Laryngospasmen, Räusperzwang und laryngopharyngealer Reflux, entzündliche Prozesse sowie Schädigungen der Glottis und umgebender Strukturen durch forciertes Husten und Reflux dadurch Bildung von Ödemen, Erythemen und Schwellungen [428, 429], Post-Extubations-Dysphonie nach invasiver Beatmung mit Granulombildung, Paresen, Aryknorpel-Dislokation, eingeschränkter Glottisfunktion/-mobilität durch Paresen und laryngopharyngealen Reflux, Dysphonie infolge insuffizienter respiratorischer Funktion (reduzierter subglottischer Anblasedruck, Dysphonien infolge von psychischen Belastungen (z.B. durch pandemiebedingte Kontaktbeschränkungen, Veränderungen des Alltags, ggf. infolge der medizinischen Behandlung durch z.B. Isolation, Delirzustände).

Empfehlungen:

1. Ausführliche Anamneseerhebung unter Verwendung validierter patient*innenorientierter Fragebögen) zur Erfassung subjektiver Einschränkungen der Partizipationsfähigkeit durch die Dysphonie
2. Phoniatriische Untersuchung der Stimm- und Sprechfunktion, insbesondere laryngealer Organ- und Funktionsstatus, ggf. wiederholte Durchführung bei persistierender und / oder fluktuierender Symptomatik [421]
3. Beurteilung der Stimmqualität bzw. des Dysphonie-Schweregrades anhand validierter Skalen
4. Störungsspezifische Übungstherapie zur Regulation bzw. Aktivierung der laryngealen Ventilfunktion und zur Verbesserung von Atemvolumen und Anpassung der Atem-Stimm-Koordination – dabei Berücksichtigung der potentiellen laryngealen Fatigue – niederschwellige Intensität
5. Individuelle Beratung und Anleitung zu stimmhygienischen Maßnahmen, Verhaltenstraining mit dem Ziel der Vermeidung weiterer laryngealer Schädigungen und Traumata

23.3.4 Refraktärer Husten

Ursachen des bei PCS-Patient*innen häufig auftretenden refraktären Hustens (chronischer Husten, der auch nach Behandlung der primären Ursache persistiert [430]) ist mutmaßlich ein Zusammenspiel der durch die SARS-CoV2-Infektion bedingten laryngealen Hyperreagibilität/

persistierend erniedrigten Hustenschwelle und dem dadurch bedingten repetitiven und häufig ineffektiven Husten, der die Hyperreagibilität aufrechterhält.

Empfehlungen:

1. Differentialdiagnostische Abklärung: post-viraler refraktärer Husten vs. andere häufige Hustenursachen, vgl. auch Leitlinie der DGP zur Diagnostik und Therapie erwachsener Patient*innen mit akutem und chronischem Husten [289], s.a. HNO (Kapitel 12) bzw. Pneumologie (Kapitel 18).
2. Beurteilung der funktionellen Einschränkungen im Alltag durch das chronische / refraktäre Husten, z.B. mit der *Symptom Frequency and Severity Rating Scale* – SFSR [431], oder der Modifizierten Borg-Skala [432].
3. Vermittlung von Strategien zur Vermeidung von unproduktivem, erschöpfendem Husten: Spezielle Ein- und Ausatemtechniken zur Hustenreizhemmung (z.B. umgekehrte Intervallatmung, Wechselatmung (nasale Inspiration – PEP-Exspiration), Hustenerleichternde Körperhaltungen (z.B. Kutscherhaltung), SPEICH-C Programm [433, 434].

23.3.5 Logopädie bei Fatigue

Empfehlungen zur Anpassung logopädischer Behandlung bei chronischer Fatigue:

1. Beratung und Anleitung der Patient*innen zur Strukturierung und Planung des eigenen Alltags.
2. Formulierung von realistischen, alltagsrelevanten und funktionsorientierten Therapiezielen: eine Hilfestellung zur alltagsnahen Zielformulierung bietet z.B. die Patient*innenspezifische Funktionsskala – PSFS [435]
3. Kurze, dafür häufigere Übungseinheiten am Tag, viele Pausen.
4. Einsatz von Videotherapie: Patient*innen berichten von einer hohen Zufriedenheit beim Einsatz von Videotherapie [436]. Das legt nahe, dass die Videotherapie gerade für Patient*innen mit Fatigue eine zielführende und effektive Maßnahme darstellt.
5. Anleitung zur Selbsthilfe mit dem Ziel, die Patient*innen durch schrittweises, dem Krankheitsgeschehen angepasstes Vorgehen, in ihrem Erleben der Selbstwirksamkeit stärkt [437].

23.4 Neuropsychologische Aspekte

23.4.1 Anamnese, kognitives Screening

Besteht der Verdacht auf kognitive Leistungsveränderungen, Persönlichkeitsveränderungen oder Verhaltensauffälligkeiten in Zusammenhang mit einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion, sollte zunächst eine spezifische Anamnese und Fremdanamnese erhoben werden, damit die Veränderungen seit der SARS-CoV-2-Infektion und deren Verlauf klar dargestellt werden können.

Kognitive Screeningverfahren, wie das MoCA [438] können für eine erste Objektivierung kognitiver Beschwerden bei älteren Patient*innen ab 60 Jahren hilfreich sein; für die Erkennung diskreter, jedoch funktionell relevanter, kognitiver Störungen reicht die Sensitivität jedoch nicht aus und sie sind für jüngere Patient*innen nicht geeignet. Insbesondere bei jüngeren Patient*innen und bei solchen ab 60 Jahren mit milden Beschwerden sollte daher auch bei unauffälliger Anamnese oder Screening-Befund eine differenziertere neuropsychologische Untersuchung erfolgen.

23.4.2 Personen unter 60 Jahren.

Es liegen keine geeigneten kognitiven Screening-Instrumente für Patient*innen unter 60 Jahren vor. Insbesondere bei Jüngeren ist also die Anamnese und Fremdanamnese, die jeweils Hinweise auf einen zeitlichen Zusammenhang zwischen vorliegenden kognitiven Beschwerden und eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion klären können, unverzichtbar.

Die folgenden Fragen können bei der Anamnese hilfreich sein:

- Klagen Patient*innen über Veränderungen in ihrer geistigen Leistungsfähigkeit, sollte die Art der Beschwerden detaillierter erfragt werden (Aufmerksamkeit / Konzentration; Gedächtnis; visuell-räumliche Störungen, Denken / Handlungsplanung / Problemlösen)
- Es sollte der zeitliche Zusammenhang zur SARS-CoV-2-Infektion, die Häufigkeit der Beschwerden sowie das Ausmaß der Beeinträchtigung im Alltag erfragt werden.
- Finden sich Hinweise auf eine kognitive Beeinträchtigung von funktioneller Relevanz sollte eine differenzierte neuropsychologische Untersuchung und ggf. Therapie erfolgen.

23.4.3 Personen ab 60 Jahren:

Kognitive Screeningverfahren, wie das MoCA [438] für eine erste Erfassung kognitiver Beschwerden bei Patient*innen ab 60 Jahre hilfreich sein. Dabei kann der MoCA-Cut-Score von <26 Punkten Hinweis auf eine mindestens milde neurokognitive Einschränkung. Spezifischere Indikationen auf eine milde neurokognitive Störung ergibt sich bei Patient*innen im Altersbereich ab 65 bis 91 Jahren anhand eines MoCA-Cut-Scores von <23/24 Punkten [439].

Es kann also bei diesen Patient*innen weiter hilfreich sein, alltagsrelevante kognitiven Beschwerden systematisch und effizient anhand eines standardisierten Fragebogens wie das *Everyday Cognition* in Lang- (ECog-39) oder Kurzform (ECog-24 oder ECog-12) zu erfassen [440, 441]. Bei ECog-12 zum Beispiel kann man von kognitiver sowie funktioneller Beeinträchtigungen ausgehen bei einem Indexwert von >2,70 [441].

Nach der Anamnese und ggf. geeigneten Screening-Verfahren soll bei Hinweisen auf eine kognitive Störung eine eingehendere Diagnostik, Information, Beratung und Unterstützung erfolgen.

Damit eine angemessene und leitliniengerechte Auswahl von Testverfahren und Inventaren auf der Grundlage der spezifischen Bedürfnisse der betreffenden Person erfolgen kann, sollten neuropsychologische Tests von qualifizierten neuropsychologischen Fachkräften betreut werden. Diese Auswahl hängt von vielen individuellen Faktoren ab, wie z. B. dem genauen Beschwerdebild, dem Alter, dem Verlauf oder der Schwere der COVID-19, den Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion oder der Behandlung, den Begleiterkrankungen, den erwarteten Ausgangswerten und den gleichzeitigen Symptomen.

Die spezifischen Testverfahren müssen auf das aktuelle Beschwerdebild und Fragestellung des Individuums angepasst werden. Daher sollten bei der Diagnostik/Therapie im neuropsychologischen Bereich bei Bedarf Pausen angeboten und die Dauer der Tests angepasst werden.

23.4.4 Einstufung neurokognitiver Ergebnisse

Neurokognitive Störungen können viele Pathomechanismen haben (vgl. Kapitel 5). Neuropsychologische Testergebnisse sollen ungeachtet eines möglichen organischen Korrelats vom Schweregrad her eingestuft werden.

23.4.5 Ergänzung pädiatrisches neuropsychologisches Konsil

Je nach Fragestellung und Funktionsbereich soll eine leitliniengerechte Diagnostik der neurokognitiven Leistungen erfolgen. Die Untersuchung soll eine sorgfältige Exploration der Sorgeberechtigten/Bezugspersonen inkludieren. Dabei sollen das familiäre, soziale und schulische Umfeld sowie die Entwicklungslaufbahn erfasst werden. Die betroffenen Kinder und Jugendlichen sollen im Rahmen ihrer Möglichkeiten dabei einbezogen werden. Darüber hinaus sollen begleitende psychiatrische und psychosomatische Beschwerden (zum Beispiel Änderungen in der Emotionalität, im Verhalten und im Schlaf) erfasst werden. Alle wesentlichen neurokognitiven Funktionen sollen entwicklungsgerecht berücksichtigt werden (insbesondere Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis, Sprache, sowie exekutive Funktionen wie Planung und Problemlösung, Abstraktionsfähigkeit, kognitive Flexibilität und soziale Kognition).

23.4.6 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

Frage: Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit von PCS-assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen bei hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Patient*innen?

Laut einer Meta-Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkung nach Hospitalisierungsstatus [195]. In einer Deutschen Studie konnte jedoch ein Unterschied in der Häufigkeit der berichteten Konzentrationsstörung gezeigt werden, mit 27,7% der nicht-hospitalisierten versus 44% der hospitalisierten Patient*innen [5]. Eine Studie aus Dänemark bestätigte, dass kognitive Beeinträchtigungen nach einer Hospitalisierung häufiger auftreten als bei nicht-hospitalisierten Patient*innen [442, 443]. Eine niederländische Studie zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen zwischen intensivmedizinisch behandelten Patient*innen und Patient*innen auf Normalstationen.

Frage: Gibt es Änderungen in der kognitiven Beeinträchtigung über die Zeit nach erstmaliger Feststellung einer kognitiven Störung?

Zur Frage der Veränderungen in der kognitiven Beeinträchtigung über die Zeit nach erstmaliger Feststellung einer solchen Störung infolge einer SARS-CoV-2-Infektion liegen Hinweise vor, dass sich viele Patient*innen im Laufe der Zeit weitestgehend erholen. Dennoch sind zum aktuellen Zeitpunkt noch keine definitiven Aussagen über den individuellen Verlauf möglich. Es existieren verschiedene Befunde: Es gibt Befunde, die eine Besserung im Verlauf nahelegen [444, 445], solche die nach einem Jahr im Vergleich zu dem Zustand nach sechs Monaten keine Veränderung finden und solche, vor allem bei älteren Menschen, die eine weitere Verschlechterung feststellen [194]. Hier wird die weitere Forschung untersuchen müssen, welche Einflussfaktoren für den weiteren Verlauf bzw. die Prognose von Bedeutung sind.

Frage: Da die Leistung in psychometrischen Tests immer von der Mitarbeit der Testpersonen abhängig ist: Wie kann die Validität der Testleistung und der kognitiven Beschwerden besonders in der Gutachtensituation sichergestellt werden?

Im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung können einerseits eingebettete Beschwerdevalidierungsindikatoren, andererseits gezielte Beschwerdevalidierungstests eingesetzt werden, um ggf. Täuschungsverhalten, oder mangelnde Testmotivation zu erkennen [446, 447].

23.5 Aspekte der Begutachtung

Die Folgen von PCS werfen versicherungsrechtliche Fragen auf. Zum einen geht es bei anhaltender Einschränkung der Leistungsfähigkeit um die Frage der Erwerbsminderung. Zum anderen spielt bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst, in der Wohlfahrtspflege oder bei Tätigkeit in einem Laboratorium oder einer anderen Tätigkeit mit ähnlicher Infektionsgefahr die Frage der Anerkennung als Berufskrankheit (BK Nr. 3101) bzw. in anderen Branchen / Arbeitsbereichen die Anerkennung als Arbeitsunfall einschl. der jeweiligen Krankheitsfolgen und der Einstufung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) eine wichtige Rolle.

Diese sollten bei den Betroffenen bei entsprechenden Organmanifestationen in den jeweiligen Fachgebieten durchgeführt werden. D.h. bei pulmonaler oder kardialer Manifestation von Internist*innen mit entsprechender Qualifikation, bei neurologischen Manifestationen (PNS, ZNS, Muskeln) von Neurolog*innen.

Bei den häufig komplexen Spätfolgen sollte die Begutachtung interdisziplinär erfolgen. Insbesondere bei Beschwerden ohne nachweisbares organisches Korrelat wie Fatigue und / oder ME/CFS und / oder neurokognitiven Defiziten und / oder Schmerzen und / oder affektiven Störungen ist eine dem jeweiligen Beschwerdebild angepasste Begutachtung auf internistisch, pädiatrisch, neurologisch-neuropsychologischem, psychiatrischem bzw. psychosomatischem Gebiet nach den Standards der Diagnostik, Funktionsbeurteilung und Beschwerdevalidierung notwendig, wie sie in den entsprechenden AWMF-Leitlinien zur Begutachtung beschrieben sind. Bei Folgeschäden auf mehreren Fachgebieten ist eine integrierende Beurteilung der Funktionseinschränkungen erforderlich.

Zur Beurteilung der Kausalität zwischen SARS-CoV-2-Infektion und bestehendem Krankheitsbild sind gutachterliche Untersuchungen erforderlich. Die Aspekte der Begutachtung sind kurzgehalten worden, da eine eigenständige interdisziplinäre Leitlinie erwartet wird (DGUV).

23.6 Bewegungstherapeutische Aspekte

Die Bedeutung der körperlichen Aktivität in der Prävention und Rehabilitation zahlreicher Erkrankungen ist unbestritten. So zeigt eine aktuelle Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen einfachen Schrittzahlen im Alltag und einem Rückgang der all-cause mortality [448]. Einen ausführlichen Überblick über die therapeutischen Potentiale der körperlichen Aktivität sowie die wichtigsten biologischen Wirkmechanismen findet sich bei [449, 450]. Vor diesem Hintergrund ist nicht nur plausibel, sondern dringend notwendig, die Bewegungstherapie in die Behandlungsstrategien von PCS einzusetzen, soweit eine ausreichende Belastbarkeit besteht.

So sind seit Beginn des Jahres 2020 auch zahlreiche Forschungsergebnisse in diesem Zusammenhang erschienen, wobei trotz der erheblichen Publikationsdynamik der Mangel an empirischen Arbeiten beklagt wurde [451]. Die Studien lassen in drei unterschiedliche Kategorien differenzieren:

- Zu Beginn der Pandemie wurden zunächst die Auswirkungen der Pandemie auf die reduzierte körperliche Aktivität in der Bevölkerung gerichtet. Ein Review belegt den

Rückgang an körperlicher Aktivität bei gleichzeitiger Erhöhung der Sitzzeiten [452]. Dieser Trend bestätigt sich weltweit [453].

- Eine Reihe von Studien fokussierten die Frage, ob und wie körperliche Aktivität geeignet ist, präventive Wirkung zu entfalten (vgl. [454]). Mangels empirischer Daten stützen sich diese Daten lediglich auf die Translation bekannter physiologischer Effekte der körperlichen Aktivität wie der immunmodulatorischen Optimierung und antiinflammatorischer Effekte nach COVID-19. Inzwischen liegt dazu ein ausführliches Review vor [455]. Daraus entstehen auch Konsequenzen für den Einsatz der Bewegungstherapie nach COVID-19 Erkrankungen.
- Die hohe Prävalenz von PCS stimulierte und beschleunigte die Forschungsaktivitäten, so dass nun mehrere Studien publiziert wurden, die die Wirkung unterschiedlicher Interventionsformen untersuchten. Aufbauend auf dem PRISMA-Schema liegen dazu mehrere systematische Übersichtsarbeiten vor [167, 342, 456].

Seit Februar 2023 zählen die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) körperliche Inaktivität zu den Faktoren, die das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erhöhen. Grundlage für diese Einschätzung ist ein ausführliches Review, welches insgesamt 25 Studien bewertet [457].

Schon am Beginn der Pandemie wurden „spezifische“ Trainingsempfehlungen publiziert, die aber eher einen recht allgemeinen Charakter hatten und lediglich die Anwendung der allgemeinen WHO-Leitlinien (150 Minuten aerobe körperliche Aktivität pro Woche) empfahlen [458]. Inzwischen liegen differenzierte Empfehlungen zur Bewegungstherapie für Personen nach mit PCS vor. Daraus leiten sich die folgenden Empfehlungen ab (**cave**: diese Empfehlungen gelten nicht für Patient*innen mit ME/CFS):

- Vor Beginn der Bewegungstherapie soll möglichst ein umfangreiches Assessment zur Risikostratifizierung, Bestimmung der aktuellen kardiopulmonalen Belastbarkeit und der Therapieplanung durchgeführt werden [62, 156, 270].
- Zu empfehlen sind angeleitete, personalisierte, symptomorientierte, multimodale Bewegungstherapie-Programme mit kontinuierlichem Monitoring und Anpassung der Trainingsbelastung [62].
- Bewegungstherapeutische Programme sollten insbesondere Ausdauer- und Krafttraining, Atemtherapie und Pacing-Ansätze umfassen [167, 456, 459, 460].
- Im Rahmen einer multimodalen Bewegungstherapie kommen auch weitere Elemente zum Einsatz wie Entspannungsverfahren, Mind-Body-Ansätze (z. B. QiGong) und Edukation zur Verhaltensänderung (langfristiger Aufbau eines individuell angemessenen Maßes an körperlicher Aktivität) [339].
- Bei ausreichender Belastbarkeit wird ein aerobes Ausdauertraining nach der Dauer- und/oder Intervallmethode. Die Trainingshäufigkeit sollte zwischen 3-5 Einheiten pro Woche und die Dauer zwischen 20-30 Minuten pro Trainingseinheit betragen, während die Trainingsintensität leicht bis moderat (CR 10 Scale: 3-4, 65-70% der Herzfrequenzreserve) sein sollte [341, 432, 461]. Die neuesten Studien zeigen, dass moderat bis intensive Intervall-Trainingseinheiten (CR 10 Scale: 5-7, 70-80% der Herzfrequenzreserve) bei guter Trainingstoleranz als sicher und wirksam eingestuft werden können [341, 461-463].
- Bei ausreichender Belastbarkeit wird ein isotonisches Krafttraining für die großen Muskelgruppen empfohlen. Das Training sollte mindestens 2-mal wöchentlich stattfinden, die Anzahl der Sätze zwischen 2-3 und die Wiederholungsanzahl zwischen 8-12 pro Satz betragen. Die Trainingsintensität sollte leicht bis moderat sein (CR 10 Scale: 3-4), während

die Übungen zu einer lokalen Muskelermüdung führen sollten [464, 465]. Die Satzpause (~1 min) und die Pause zwischen den Übungen (1-2 min) sollten so gewählt werden, dass sich die lokale Muskelermüdung regeneriert, die erhöhte Energieumsatzrate aber während des Trainings erhalten bleibt [341, 466]. Erste Studien zeigen, dass bei guter Belastungstoleranz auch intensivere Muskelaufbau-Trainingseinheiten als sicher und wirksam einzustufen sind [467].

- **CAVE:** In den oben zitierten Studien zur Bewegungstherapie bei PCS wurde die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit (VO₂peak) entweder nicht objektiv durch CPET gemessen, oder die Patient*innen hatten eine normale bis leicht eingeschränkte kardiopulmonale Belastungsfähigkeit. Somit ist bislang nicht abschließend geklärt, ob die oben beschriebenen Trainingsarten, Methoden und Belastungsnormativen auch für Patient*innen mit (stark) eingeschränkter kardiopulmonaler Belastungsfähigkeit gelten. Bis zum Vorliegen der ersten Studien sollten PCS Patient*innen mit einer Einstufung nach der New York Heart Association (NYHA) in die Klassen NYHA- III (stark eingeschränkte kardiopulmonale Belastungsfähigkeit) oder NYHA-IV (dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe) an 3-5 Tagen pro Woche ein aerobes Ausdauertraining nach der Intervallmethode absolvieren, dabei sollten sich kurze Belastungsphasen (15-30 Sekunden) mit doppelt so langen Erholungsphasen (30-60 Sekunden) abwechseln. Die Belastungsintensität kann als Prozentsatz der bei der Spiroergometrie ermittelten Wattzahl (Belastungsmodalität: Fahrrad, Protokoll: Rampen- oder Stufentest mit kurzer Stufendauer ≤2min) angegeben werden (85-100% der Wattzahl). Die Trainingsdauer sollte schrittweise von 5 min/Tag auf 45 min/Tag gesteigert werden. In der Erholungsphase wird die Belastung auf ein Minimum (10 Watt) heruntergefahren. Das Krafttraining sollte 2 bis 3-mal pro Woche mit 1-3 Sätzen zu je 8-10 Wiederholungen mit einer leichten Intensität (CR 10: 2-3) durchgeführt werden. Für beide Trainingsarten ist ein gerätegestütztes Training (aerobes Ausdauertraining auf Fahrradergometern und Krafttraining auf Sequenziergeräten) aufgrund seiner guten Abstufbarkeit und Dosierbarkeit zu empfehlen [468].
- Im Rahmen der Atemtherapie sollte sowohl die In- als auch die Expiration trainiert werden. Die Methoden, die am häufigsten in der Atemtherapie mit PCS-Patient*innen angewandt wurden sind: Kontaktatmung, kontrollierte Atmung, Atemmuskeltraining, ACBT und die Rumpfmobilisation. Die Therapien sollten täglich oder mindestens 2–3-mal pro Woche stattfinden und 20-60 Minuten pro Sitzung dauern. Die empfohlene Behandlungsdauer liegt zwischen 3-12 Wochen [460]. **CAVE:** Zum Beginn der Therapie sollte mit speziellen Atemmuskeltrainingsgeräten gearbeitet werden, um eine pulmonale Überlastung zu vermeiden.

Auf Grund der großen psychosozialen Relevanz von PCS-Erkrankungen sollten die Potentiale der körperlichen Aktivität in diesem Kontext und einer entsprechenden therapeutischen Zielsetzung unbedingt berücksichtigt werden [469, 470]. Ein frühzeitiger, belastungsadaptierter Beginn der Bewegungstherapie nach einer akuten COVID-19-Erkrankung ist wichtig, um die Folgen der Dekonditionierung zu vermeiden [471, 472]. Bei leichten PCS-Verläufen wird eine selbständige Therapie nach dem Pacing-Ansatz empfohlen. In Anbetracht der Tatsache, dass die CDC eine Persistenz der COVID-19-Folgesymptome von mindestens 4 bis 12 Wochen für die Diagnose einer PCS definieren [473], wird empfohlen, bei moderaten bis schweren PCS-Verläufen in dieser Zeit zu versuchen, die Ursache der Symptome zu klären und ggf. eine frühe Rehabilitation unter fachkundiger therapeutischer Anleitung zu beginnen, wie in [67, 474] beschrieben. Bestehen die Symptome nach drei Monaten weiter, sollte mit der Rehabilitation und somit einer systematischen Bewegungstherapie begonnen werden. Vor Beginn der Bewegungstherapie sollte ein

umfangreiches Assessment zur Risikostratifizierung, zur Bestimmung der aktuellen kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit und zur Therapieplanung durchgeführt werden [62, 270]. Eine sorgfältige Risikostratifizierung vor Beginn der Bewegungstherapie kann potenzielle Hochrisikopatient*innen identifizieren, die mit der Belastung verbundenen Risiken (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, PEM und/oder Crash) minimieren und/oder vermeiden und den Erfolg der Therapie erhöhen. Zur Therapieevaluation werden Funktionstests und Fragebögen eingesetzt; die am häufigsten verwendeten Funktionstests und Fragebögen sind unter [167, 460] zu finden. Allerdings existieren bei PCS-Patient*innen bislang keine einheitlichen Vorgehensweisen für die Benutzung von Assessments zur Beurteilung des Rehabilitationsniveaus und der Therapieevaluation. Zukünftige Studien sollten versuchen, diese Evidenzlücke zu schließen. Erste Studien zur online basierten Bewegungstherapie [361, 362] deuten darauf hin, dass sie bei einer Gruppe der Betroffenen eine sichere und wirksame Alternative zur Selbsttherapie und eine sinnvolle Ergänzung zu den Rehabilitationsangeboten oder Physio- und Psychotherapie im ambulanten Rahmen sein könnte. Hier ist weitere Forschungsarbeit notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit Evidenz basiert beurteilen zu können.

Es bestehen Sicherheitsbedenken in Bezug auf körperliche Betätigung und körperlichem Training nach COVID-19, insbesondere im Hinblick auf eine Auslösung und/oder Intensivierung von Symptomen wie Fatigue, PEM, belastungsinduzierte Sauerstoff-Entsättigung [475] und kardiale Anomalien [153]. Die Empfehlung zum Einsatz von progressiver Bewegungstherapie (engl. Graded Exercise Therapy, GET) wurde kontrovers diskutiert [476]. Eine kurzfristige Ermüdung nach einem Training ist als physiologisch anzusehen und darf nicht mit PEM [27] verwechselt werden. Letztere steht für eine krankhafte Symptomverschlechterung infolge von Überlastung. Liegt eine PEM vor, so ist die Aktivität der individuellen Belastbarkeit anzupassen und mit Aktivitätssteigerung zurückhaltend umzugehen. Im Fall von PEM wird ein Selbstmanagement mittels Pacing empfohlen [459]. Derzeit gibt es einen Mangel an Studien, die differenzierte, abgestufte Trainingsprogramme für Patient*innen mit PCS und unterschiedlicher kardiopulmonaler Belastbarkeit untersuchen. Evidenzbasierte Monitoring-Protokolle sollten entwickelt und evaluiert werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit von individuellem Training oder Teletherapie/-rehabilitation zu gewährleisten.

Empfehlungen:

1. Je nach Symptomatik, kann bei der Rehabilitation von PCS-Patient*innen eine biopsychosozial ausgerichtete Bewegungstherapie hilfreich sein, mit den Kernbestandteilen Ausdauer, Kraft- und Atemtraining.
2. Die Bewegungstherapie sollte individuell dosiert, symptomorientiert und möglichst angeleitet durch qualifizierte Bewegungsfachkräfte erfolgen, die eine indikationsspezifische Zusatzqualifikation zur Sport-/Bewegungstherapie haben.
3. Das Sport-/Bewegungstherapieprogramm sollte regelmäßig mit Hilfe von Assessments auf Erfolg und Verträglichkeit überprüft, die Symptome beobachtet und der Plan individuell angepasst werden.
4. **Cave:** Bei PEM sind Pacing-Ansätze indiziert, um Überlastungen zu vermeiden. Bei ME/CFS ist eine stufenweise Aktivierungstherapie kontraindiziert.

23.6.1 Wiederaufnahme des Leistungssports

Die Wiederaufnahme des Sports nach COVID-19 wurde bei Athlet*innen untersucht, hier gibt es Empfehlungen der Fachgesellschaften für Kardiologie, Rehabilitation bzw. der Sporttherapie [152, 359, 477, 478]. Die aktuellen Empfehlungen zur Wiederaufnahme des Leistungssports geben ein

stufenförmiges Vorgehen, in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik, vor [152]. Hierzu verweisen wir auf die Abbildungen der Originalarbeit von Gluckman et al und Moulson [152, 477].

Wenn diese Untersuchungen unauffällig sind, ist das Risiko eines kardiovaskulären Events in der Zukunft sehr gering. In speziellen Fällen (Myokarditissymptome, Auffälligkeiten im Echo) sollte eine MRT des Herzens angeschlossen werden (siehe Abschnitt 13.1) [479, 480]. Von pneumologischer Seite wäre eine symptomorientierte Untersuchung (siehe Abschnitt 18.1.1) ausreichend, wobei hier die Evidenz bei PCS fehlt. Zusätzlich kann nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Spiroergometrie (inklusive Laktatdiagnostik) zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Funktionalität der Organe unter körperlicher Last in Erwägung gezogen werden [152, 156].

24 Abbildungen

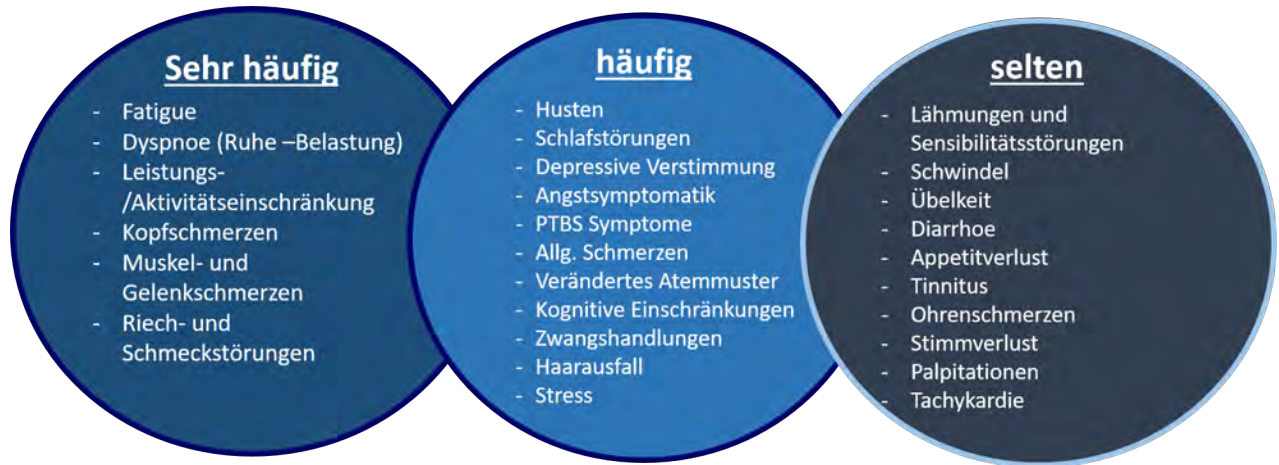


Abbildung 1. Pragmatische Einteilung der Symptommhäufigkeit von Long/Post-COVID nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit



Abbildung 2. Überblick über COVID-19 Nomenklatur bei erwachsenen Patient *innen gemäß dem National Institute for Health Care Excellence (NICE)

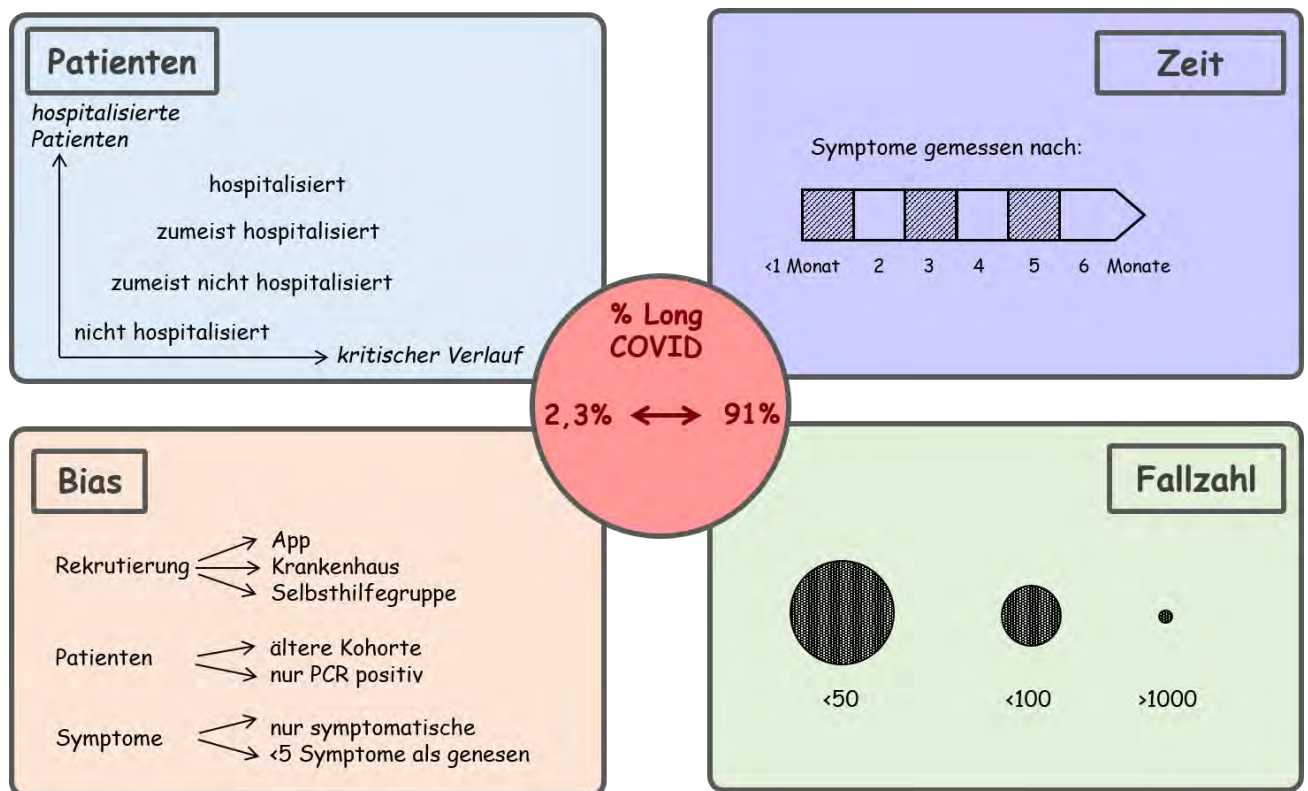


Abbildung 3. Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Long/Post-COVID-Studienpopulationen (übersetzte Grafik aus [421])

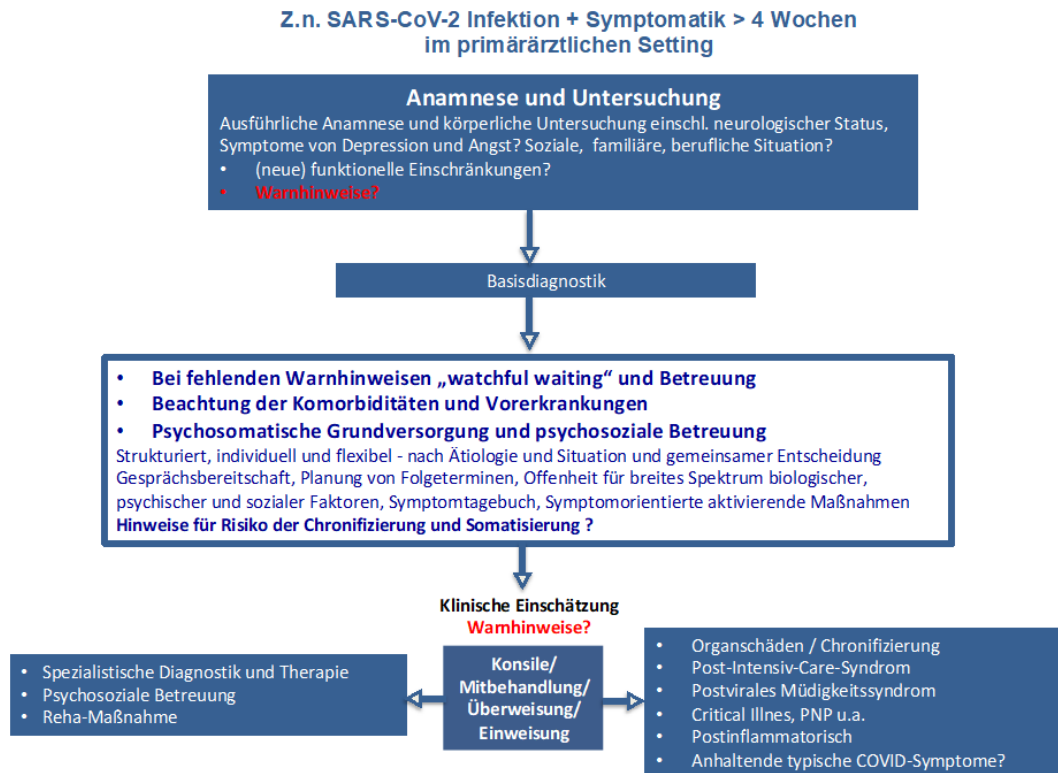


Abbildung 4. Primärärztliche Betreuung

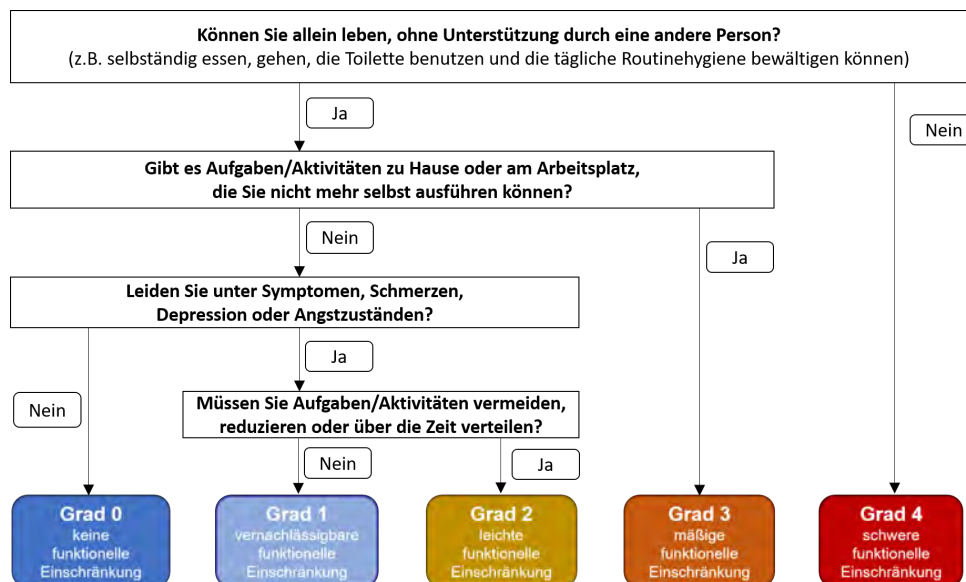


Abbildung 5. Flussdiagramm für den Selbstbericht von Patient*innen auf der Long/Post-COVID-Skala des funktionellen Status.

Diese Skala ist nur für erwachsene Long/Post-COVID-Patient*innen validiert. Eine altersadaptierte Evaluation der Alltagsfunktion (z.B. anhand der Teilhabe am Schulunterricht) wird jedoch auch für Minderjährige empfohlen [37].



Abbildung 6. Die Long/Post-COVID-Nachsorge hat häufig einen interdisziplinären Charakter.

Die Anordnung und Erwähnung der Fachdisziplinen haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Wertigkeit.

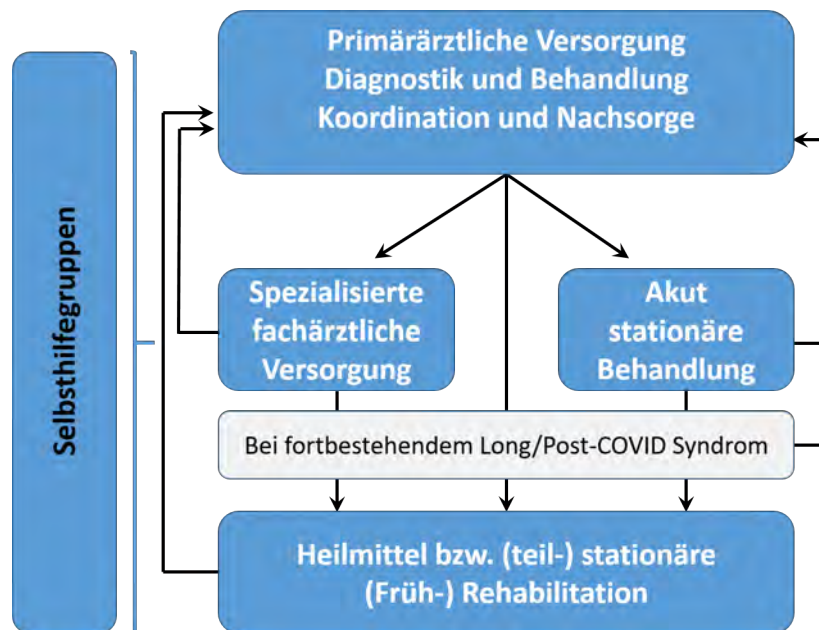


Abbildung 7. Vorschlag eines Modells praxisorientierter Versorgungswege (der Grad der individuellen Belastbarkeit ist dabei zu beachten).

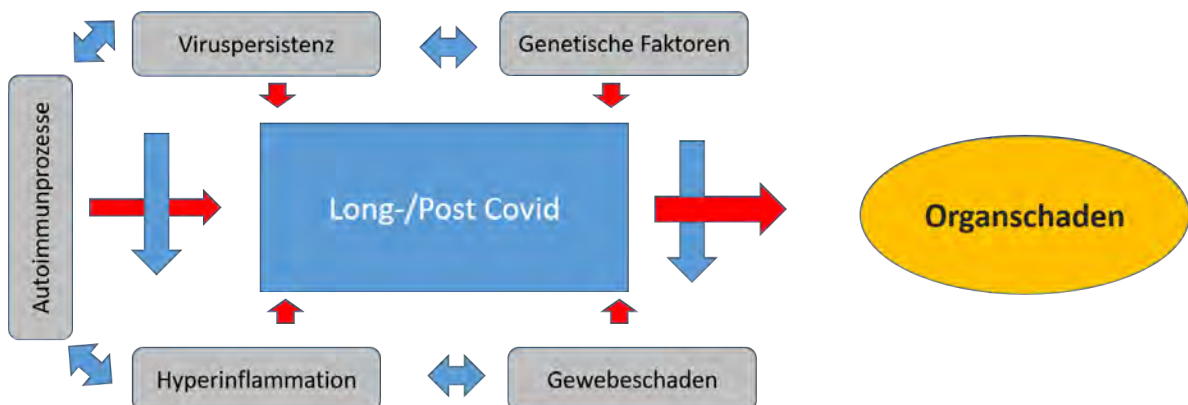


Abbildung 8. Mögliche Organschäden durch mögliche multifaktorielle Ursachen von Long/Post-COVID

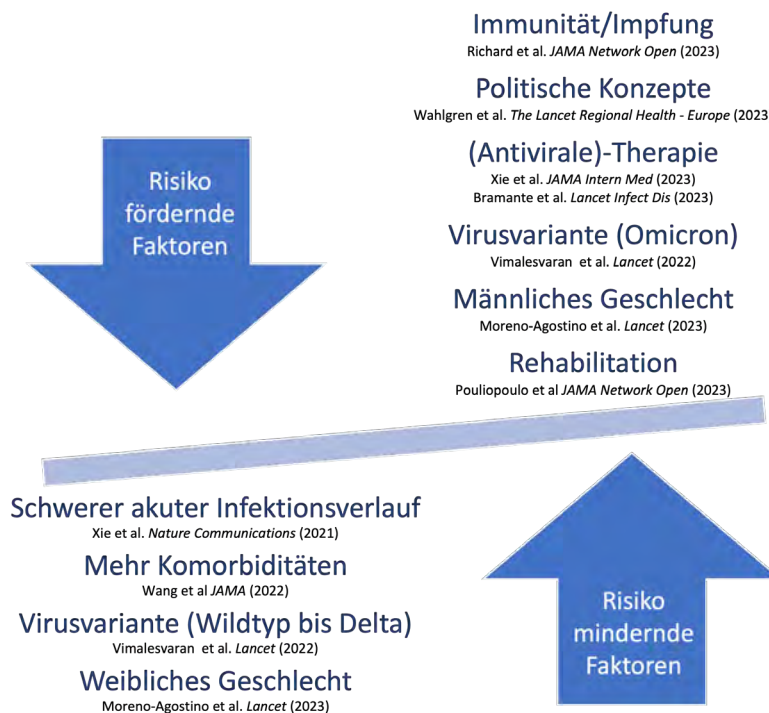


Abbildung 9: Mögliche Einflüsse auf den Long/Post-COVID-Verlauf

(cave: im Falle von PEM können aktivierende Reha-Maßnahmen auch zur Verschlechterung der Symptomatik führen)

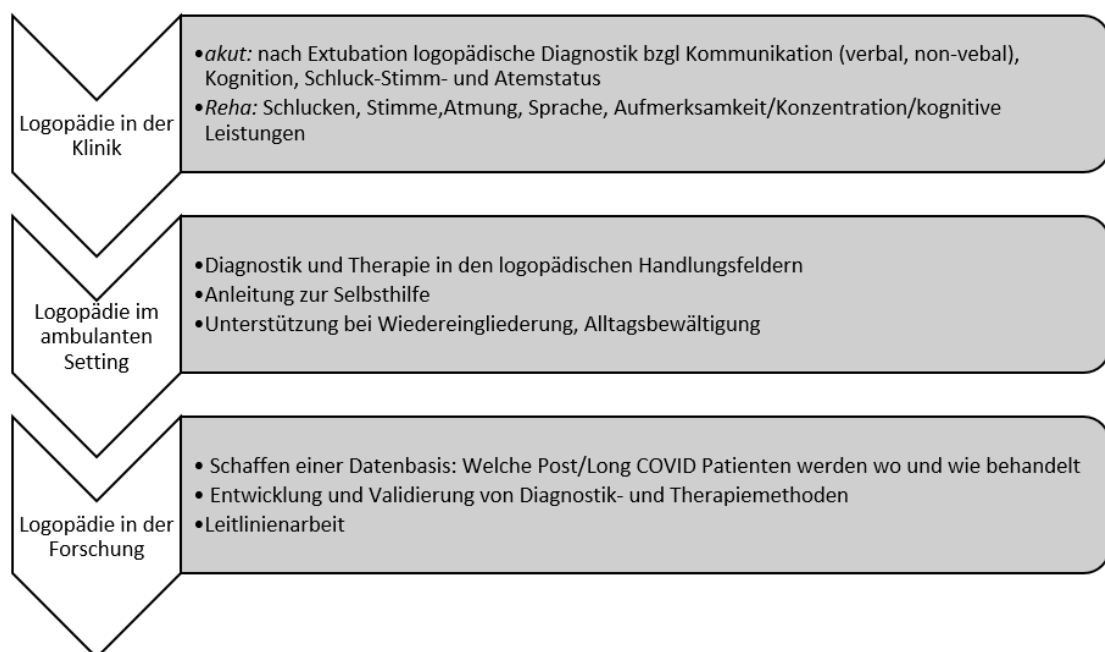


Abbildung 10. Logopädische Diagnostik und Therapie bei Long/Post-COVID

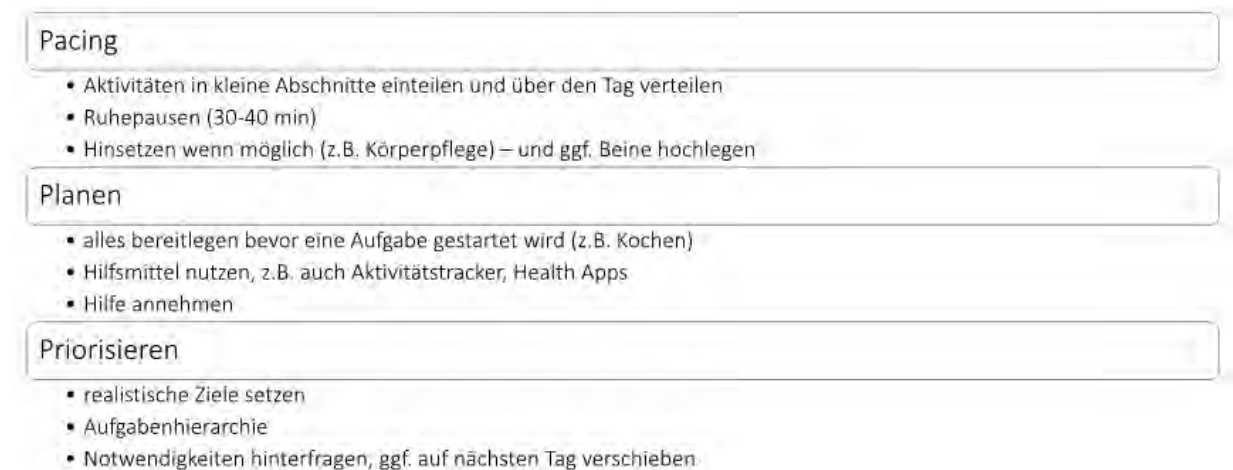


Abbildung 11. Anpassungen im Alltag nach dem 3-P-Prinzip



Abbildung 12. Heuristik zur Trainingsempfehlung

(MET: metabolisches Äquivalent). Die Trainingsplanung sollte individuell auch Pacing-Aspekte berücksichtigen.



Abbildung 13: Exemplarische Abbildung einer „COVID Zehe“

25 Literatur

1. Bikdeli, B., et al., *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(23): p. 2950-2973.
2. Nalbandian, A., et al., *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 601-615.
3. Alwan, N.A. und L. Johnson, *Defining long COVID: Going back to the start*. Med (N Y), 2021. **2**(5): p. 501-504.
4. Hansen, T., et al., *Covid-fatigued? A longitudinal study of Norwegian older adults' psychosocial well-being before and during early and later stages of the COVID-19 pandemic*. Eur J Ageing, 2021: p. 1-11.
5. Förster, C., et al., *Persisting Symptoms After COVID-19-Prevalence and Risk Factors in a Population-Based Cohort*. Dtsch Arztebl Int, 2022(Forthcoming).
6. Nguyen, N.N., et al., *Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022. **41**(4): p. 515-545.
7. Schwab, K., E. Schwitzer und N. Qadir, *Postacute Sequelae of COVID-19 Critical Illness*. Crit Care Clin, 2022. **38**(3): p. 455-472.
8. Salit, I.E., *Post-infectious fatigue*. Can Fam Physician, 1987. **33**: p. 1217-9.
9. Kuratsune, H., et al., *[Chronic fatigue syndrome (CFS)]*. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2001. **90**(12): p. 2431-7.
10. Hickie, I., et al., *Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study*. BMJ, 2006. **333**(7568): p. 575.
11. DEGAM. *S3-Leitlinie Müdigkeit*. 2023 [letzter Zugriff 11.05.2024]; verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-002#:~:text=der%20Leitlinie%20M%C3%BCdigkeit-,Download,-Kurzfassung>.

12. Ceravolo, M.G., et al., *Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review*. Eur J Phys Rehabil Med, 2020. **56**(5): p. 642-651.
13. Soriano, J.B., et al., *A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(4): p. e102-e107.
14. Stallmach, A., et al., *Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients after sepsis: is there a specific constellation?* Infection, 2022. **50**(3): p. 661-669.
15. Seessle, J., et al., *Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2022. **74**(7): p. 1191-1198.
16. Bowe, B., Y. Xie und Z. Al-Aly, *Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years*. Nature Medicine, 2023. **29**(9): p. 2347-2357.
17. Lund, L.C., et al., *Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study*. Lancet Infect Dis, 2021. **21**(10): p. 1373-1382.
18. Lundberg-Morris, L., et al., *Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study*. Bmj, 2023. **383**: p. e076990.
19. Antonelli, M., et al., *Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2*. Lancet, 2022. **399**(10343): p. 2263-2264.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Versorgungsangebot bei Long-COVID und Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen*. 2023 21.12.2023 [letzter Zugriff 10.5.2024]; verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6374/2023-12-21_LongCOV-RL_Erstfassung.pdf.
21. Raman, B., et al., *Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge*. EClinicalMedicine, 2021. **31**: p. 100683.
22. Davis, H.E., et al., *Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations*. Nat Rev Microbiol, 2023. **21**(3): p. 133-146.
23. Stussman, B., et al., *Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 1025.
24. Nath, A., *Long-Haul COVID*. Neurology, 2020. **95**(13): p. 559-560.
25. Reis Carneiro, D., et al., *Clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection - A systematic review*. Eur J Neurol, 2023. **30**(5): p. 1528-1539.
26. Rudroff, T., et al., *Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors*. Brain Sci, 2020. **10**(12).
27. Appelman, B., et al., *Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID*. Nature Communications, 2024. **15**(1): p. 17.
28. Merad, M., et al., *The immunology and immunopathology of COVID-19*. Science, 2022. **375**(6585): p. 1122-1127.
29. Wygrecka, M., et al., *Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19*. Blood Adv, 2022. **6**(3): p. 1074-1087.
30. Lau, R.I., et al., *A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet Infectious Diseases, 2023.
31. Al-Aly, Z., B. Bowe und Y. Xie, *Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection*. Nature Medicine, 2022: p. 1-7.
32. Ayoubkhani, D., et al., *Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study*. bmj, 2022. **377**.
33. Sivan, M., et al., *Are vaccines a potential treatment for long covid?* 2022, British Medical Journal Publishing Group.

34. Nayyerabadi, M., et al., *Vaccination after developing long COVID: Impact on clinical presentation, viral persistence, and immune responses*. International Journal of Infectious Diseases, 2023. **136**: p. 136-145.
35. Wynberg, E., et al., *The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study*. Vaccine, 2022. **40**(32): p. 4424-4431.
36. Ständige Impfkommision, *Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung in den allgemeinen Empfehlungen der STIKO 2024*. Epidemiologisches Bulletin, 2024. **2**.
37. Klok, F.A., et al., *The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19*. Eur Respir J, 2020. **56**(1).
38. Machado, F.V.C., et al., *Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19*. Health Qual Life Outcomes, 2021. **19**(1): p. 40.
39. DEGAM. *S3-Leitlinie Müdigkeit*. 2023 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-002#:~:text=der%20Leitlinie%20M%C3%BCdigkeit-,Download,-Kurzfassung>.
40. DEGAM. *S3-Leitlinie Schwindel*. AWMF Register 053-018 2015 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-018l_S3_Akuter_Schwindel_Hausarztpraxis_2018-07_1-abgelaufen_01.pdf.
41. DEGAM. *S3-Leitlinie akuter und chronischer Husten*. 2021 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-013l_S3_akuter-und-chronischer-Husten_2022-01.pdf.
42. DEGAM. *S2e-Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung - gemeinsam entscheiden*. 2023 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: [https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-045LG#:~:text=entscheiden%20\(Living%20Guideline\)-,Download,-Kurzfassung](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-045LG#:~:text=entscheiden%20(Living%20Guideline)-,Download,-Kurzfassung).
43. Nacul, L., et al., *European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(5): p. 510.
44. NICE. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.
45. Mitchell, L. *COVID in the older adult*. 2020 [letzter Zugriff 11.05.2024]; verfügbar unter: <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2020-06-02/COVID19intheolderadultposterFINAL.pdf>.
46. Townsend, L., et al., *Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0240784.
47. Penner, I.K. und F. Paul, *Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(11): p. 662-675.
48. CFS Charité. *Screening-SEID_CFS*. 2022 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/Screening-SEID_CFS.pdf.
49. Clayton, E.W., *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness*. Jama, 2015. **313**(11): p. 1101-1102.
50. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2003. **11**(1): p. 7-115.
51. Rowe, P.C., et al., *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer*. Frontiers in Pediatrics, 2017. **5**.
52. Zimmermann, P., L.F. Pittet und N. Curtis, *How common is long COVID in children and adolescents? The Pediatric infectious disease journal*, 2021. **40**(12): p. e482.
53. Izquierdo-Pujol, J., et al., *Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem*. Front Pediatr, 2022. **10**: p. 894204.

54. Peo, L.C., et al., *Pediatric and adult patients with ME/CFS following COVID-19: A structured approach to diagnosis using the Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ)*. Eur J Pediatr, 2023.
55. Holtzman, C.S., et al., *Assessment of Post-Exertional Malaise (PEM) in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS): A Patient-Driven Survey*. Diagnostics (Basel), 2019. **9**(1).
56. Matta, J., et al., *Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic*. JAMA Intern Med, 2022. **182**(1): p. 19-25.
57. Thaweethai, T., et al., *Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection*. Jama, 2023. **329**(22): p. 1934-1946.
58. Cotler, J., et al., *A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise*. Diagnostics (Basel), 2018. **8**(3).
59. Jäkel, B., et al., *Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS*. J Transl Med, 2021. **19**(1): p. 159.
60. do Amaral, C., et al., *Low handgrip strength is associated with worse functional outcomes in long COVID*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 2049.
61. Legler, F., et al., *Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort*. EClinicalMedicine, 2023. **63**.
62. Singh, S.J., et al., *Balancing the value and risk of exercise-based therapy post-COVID-19: a narrative review*. Eur Respir Rev, 2023. **32**(170).
63. Kuut, T.A., et al., *Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue Following Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized Controlled Trial*. Clin Infect Dis, 2023. **77**(5): p. 687-695.
64. IQWiG. *ME/CFS: Der aktuelle Kenntnisstand*. IQWiG Bericht 153 2023 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_93184.html#:~:text=Insgesamt%20sch%C3%A4tzte%20das%20IQWiG%20die,die%20Zahl%20seither%20gestiegen%20sein.
65. Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e. V. (DVGS). *Bewegung und körperliches Training nach COVID-19*. 2022 [letzter Zugriff 11.05.2024]; verfügbar unter: https://dvgs.de/images/2022/06/DVGS_09_Long_Covid_Factsheet_Finalversion_Web.pdf.
66. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Langzeit-COVID-Erkrankte*. 2023 21.12.2023 [letzter Zugriff 11.05.2024]; verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/themen_55220.php#:~:text=Das%20Post%2DCOVID%2D19%2D,nicht%20mit%20den%20Verordnungskosten%20belastet.
67. AWMF. *S2k-LL COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation*. 2023 [letzter Zugriff 10.4.2024]; verfügbar unter: [https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-008#:~:text=und%20\(Fr%C3%BCh%2D\)%20Rehabilitation,-Download,-Angaben%20zu%20Interessenkonflikten](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-008#:~:text=und%20(Fr%C3%BCh%2D)%20Rehabilitation,-Download,-Angaben%20zu%20Interessenkonflikten).
68. Gloeckl, R., et al., *Practical Recommendations for Exercise Training in Patients with Long COVID with or without Post-exertional Malaise: A Best Practice Proposal*. Sports Med Open, 2024. **10**(1): p. 47.
69. Lopez-Leon, S., et al., *More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Res Sq, 2021: p. rs.3.rs-266574.
70. Ebbesen, B.D., et al., *Prevalence and Risk Factors of De Novo Widespread Post-COVID Pain in Nonhospitalized COVID-19 Survivors: A Nationwide Exploratory Population-Based Survey*. J Pain, 2024. **25**(1): p. 1-11.
71. Clauw, D.J., et al., *Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic*. Pain, 2020. **161**(8): p. 1694-1697.

72. Derksen, V., et al., *Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?* Ann Rheum Dis, 2021.
73. Uygun, O., et al., *Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study.* J Headache Pain, 2020. **21**(1): p. 121.
74. Fernández-de-las-Peñas, C., et al., *Precision management of post-COVID pain: An evidence and clinical-based approach.* European Journal of Pain, 2023.
75. Criado, P.R., et al., *Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms.* Inflamm Res, 2020. **69**(8): p. 745-756.
76. Silva Andrade, B., et al., *Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms.* Viruses, 2021. **13**(4).
77. Peiris, S., et al., *Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review.* PLoS One, 2021. **16**(4): p. e0250708.
78. Esen-Salman, K., et al., *Public interest in dermatologic symptoms, conditions, treatments, and procedures during the COVID-19 pandemic: Insights from Google Trends.* Dermatol Ther, 2021. **34**(2): p. e14895.
79. Reinhart, M., D. Metze und S.A. Braun, *[Skin manifestations of COVID-19 and after COVID-19 vaccination].* Hautarzt, 2022: p. 1-7.
80. Kashetsky, N., I.M. Mukovozov und J. Bergman, *Chilblain-Like Lesions (CLL) Associated With COVID-19 ("COVID Toes"): A Systematic Review.* J Cutan Med Surg, 2021. **25**(6): p. 627-633.
81. Baeck, M. und A. Herman, *COVID toes: where do we stand with the current evidence?* Int J Infect Dis, 2021. **102**: p. 53-55.
82. Ionescu, M.A., *COVID-19 skin lesions are rarely positive at RT-PCR test: the macrophage activation with vascular impact and SARS-CoV-2-induced cytokine storm.* Int J Dermatol, 2022. **61**(1): p. 3-6.
83. Yilmaz, M.M., et al., *An Autopsy Review: "COVID Toes".* Am J Dermatopathol, 2021. **43**(8): p. 554-555.
84. Zaladonis, A., S. Huang und S. Hsu, *COVID toes or pernio?* Clin Dermatol, 2020. **38**(6): p. 764-767.
85. Garg, S., et al., *Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems.* Dermatol Ther, 2020. **33**(6): p. e13859.
86. Cazzato, G., et al., *Skin Manifestation of SARS-CoV-2: The Italian Experience.* J Clin Med, 2021. **10**(8).
87. Birlutiu, V., et al., *Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection - A possible pattern? Observational study and review of the literature.* Int J Infect Dis, 2021. **107**: p. 72-77.
88. Kaplan, N., et al., *Emerging importance of ACE2 in external stratified epithelial tissues.* Mol Cell Endocrinol, 2021. **529**: p. 111260.
89. Krajewski, P.K., J. Maj und J.C. Szepletowski, *Cutaneous Hyperaesthesia in SARS-CoV-2 Infection: Rare but not Unique Clinical Manifestation.* Acta Derm Venereol, 2021. **101**(1): p. adv00366.
90. Oaklander, A.L., et al., *Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022. **9**(3): p. e1146.
91. Müller-Ramos, P., et al., *Post-COVID-19 hair loss: prevalence and associated factors among 5,891 patients.* Int J Dermatol, 2022. **61**(5): p. e162-e164.
92. Lee, J. und K.H. Kwon, *Changes in the use of cosmetics worldwide due to increased use of masks in the coronavirus disease-19 pandemic.* J Cosmet Dermatol, 2022.
93. Park, S.R., et al., *Long-term effects of face masks on skin characteristics during the COVID-19 pandemic.* Skin Res Technol, 2022. **28**(1): p. 153-161.

94. Gisondi, P., et al., *The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events*. Clin Exp Rheumatol, 2021. **39**(5): p. 1099-1107.
95. Martinez-Lopez, A., et al., *Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist*. J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(6): p. 1738-1748.
96. Zahedi Niaki, O., et al., *Navigating immunosuppression in a pandemic: A guide for the dermatologist from the COVID Task Force of the Medical Dermatology Society and Society of Dermatology Hospitalists*. J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(4): p. 1150-1159.
97. Landeck, L., et al., *Immunotherapy in psoriasis*. Immunotherapy, 2021. **13**(7): p. 605-619.
98. Thanou, A. und A.H. Sawalha, *SARS-CoV-2 and Systemic Lupus Erythematosus*. Curr Rheumatol Rep, 2021. **23**(2): p. 8.
99. Peters, E.M.J., et al., *Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0175904.
100. Peyravian, N., et al., *The Inflammatory Aspect of Male and Female Pattern Hair Loss*. J Inflamm Res, 2020. **13**: p. 879-881.
101. Trüeb, R.M., H. Dutra Rezende und M.F.R. Gavazzoni Dias, *What can the hair tell us about COVID-19?* Experimental Dermatology, 2021. **30**(2): p. 288-290.
102. World Health Organization, *Support for rehabilitation: self-management after COVID-19 related illness*. No. WHO/EURO: 2021–855–40590–59892. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021.
103. Barber, E., et al., *Evaluation of SARS-CoV-2 in the Vaginal Secretions of Women with COVID-19: A Prospective Study*. J Clin Med, 2021. **10**(12): p. 2735.
104. Safrai, M., B. Reubinoff und A. Ben-Meir, *BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters*. Reproductive BioMedicine Online, 2022. **44**(4): p. 685-688.
105. Schwartz, A., et al., *Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study*. BJOG, 2021. **128**(1): p. 97-100.
106. Kumar, N. und V. Bhatia, *Maternal SARS-CoV-2 Infection, Its Vertical Transmission and Impact on Overall Perinatal Outcomes: A Narrative Review*. Curr Pediatr Rev, 2021.
107. Longardt, A.C., V.P. Winkler und U. Pecks, *[SARS-CoV-2 and Perinatal Aspects]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2020. **224**(4): p. 181-186.
108. Ding, T., et al., *Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 635255.
109. Li, K., et al., *Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age*. Reprod Biomed Online, 2021. **42**(1): p. 260-267.
110. Alvergne, A., et al., *Associations Among Menstrual Cycle Length, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and Vaccination*. Obstet Gynecol, 2024. **143**(1): p. 83-91.
111. Bisgaard Jensen, C., et al., *Prevalence of and risk factors for self-reported menstrual changes following COVID-19 vaccination: a Danish cohort study*. Hum Reprod, 2023. **38**(9): p. 1825-1834.
112. Farland, L.V., et al., *COVID-19 vaccination and changes in the menstrual cycle among vaccinated persons*. Fertil Steril, 2023. **119**(3): p. 392-400.
113. Ljung, R., et al., *Association between SARS-CoV-2 vaccination and healthcare contacts for menstrual disturbance and bleeding in women before and after menopause: nationwide, register based cohort study*. Bmj, 2023. **381**: p. e074778.
114. Zhu, S., et al., *Effect of SARS-CoV-2 infection and vaccine on ovarian reserve: A systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2024. **292**: p. 63-70.
115. Huang, J., et al., *Effect of female coronavirus disease 2019 vaccination on assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2023. **119**(5): p. 772-783.

116. Satorres-Pérez, E., A. Martínez-Varea und J. Morales-Roselló, *COVID-19 Vaccines and Assisted Reproductive Techniques: A Systematic Review*. J Pers Med, 2023. **13**(8).
117. Bentov, Y., et al., *Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination*. 2021. **36**(9): p. 2506-2513.
118. Requena, A., et al., *The type of SARS-CoV-2 vaccine does not affect ovarian function in assisted reproduction cycle*. Fertil Steril, 2023. **119**(4): p. 618-623.
119. Chillon, T.S., et al., *Antibodies to SARS-CoV-2 in follicular fluids and their association with assisted reproduction*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1120328.
120. Orvieto, R., A. Segev-Zahav und A. Aizer, *Does COVID-19 infection influence patients' performance during IVF-ET cycle?: an observational study*. Gynecological Endocrinology, 2021: p. 1-3.
121. Wang, M., et al., *Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study*. EClinicalMedicine, 2021. **38**: p. 101013.
122. Herrero, Y., et al., *SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022. **1868**(1): p. 166295.
123. Youngster, M., et al., *IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles*. Hum Reprod, 2022.
124. Wesselink, A.K., et al., *A prospective cohort study of COVID-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and fertility*. Am J Epidemiol, 2022.
125. Gonzalez Rodriguez, L., et al., *SARS-CoV-2 infection in early first-trimester miscarriages: a prospective observational study*. Reprod Biomed Online, 2022. **44**(1): p. 127-130.
126. Pecks, U., et al., *Pregnancy and SARS-CoV-2 Infection in Germany-the CRONOS Registry*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(49): p. 841-842.
127. Allotey, J., et al., *Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2020. **370**: p. m3320.
128. Takla, A., et al., *Empfehlung und Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden*. 2021.
129. Damm, M., et al., *Diagnostik und Therapie von Riechstörungen*. HNO, 2019. **67**: p. 274-281.
130. Haehner, A., et al., *Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2020. **82**(4): p. 175-180.
131. La Torre, G., et al., *Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study*. J Clin Med, 2020. **9**(9).
132. Parma, V., et al., *More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis*. Chem Senses, 2020. **45**(7): p. 609-622.
133. Whitcroft, K.L. und T. Hummel, *Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. **145**(9): p. 846-853.
134. Zou, L.Q., et al., *Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction*. Laryngoscope, 2020. **130**(12): p. E786-E790.
135. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
136. Doty, R.L., P. Shaman und M. Dann, *Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function*. Physiol Behav, 1984. **32**(3): p. 489-502.
137. Dietz, A., et al., *Handlungsempfehlung-en DGHNO-KHC und BVHNO für die HNO-Elektiv-/nicht notfallmäßige Behandlung zu Corona-Zeiten*. Laryngorhinootologie, 2020. **99**(365-369).

138. Vaira, L.A., et al., *Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine*. Head Neck, 2020. **42**(7): p. 1570-1576.
139. Spoldi, C., et al., *Isolated olfactory cleft involvement in SARS-CoV-2 infection: prevalence and clinical correlates*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021. **278**(2): p. 557-560.
140. Chetrit, A., et al., *Magnetic resonance imaging of COVID-19 anosmic patients reveals abnormalities of the olfactory bulb: Preliminary prospective study*. J Infect, 2020. **81**(5): p. 816-846.
141. Le Guennec, L., et al., *Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient*. Epilepsia, 2020. **61**(8): p. e90-e94.
142. Boscolo-Rizzo, P., et al., *Olfactory and Gustatory Function 3 Years After Mild COVID-19-A Cohort Psychophysical Study*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2023.
143. Tan, B.K.J., et al., *Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves*. Bmj, 2022. **378**: p. e069503.
144. Isenmann, S., A. Haehner und T. Hummel, *[Chemosensory disorders in Covid-19: Pathomechanisms and clinical relevance]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2021. **89**(6): p. 281-288.
145. Damm, M., et al. AWMF Leitlinien "Riech- und Schmeckstörungen". https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04-abgelaufen.pdf 2017 [letzter Zugriff 11.05.2024].
146. Huart, C., et al., *Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view*. Int Forum Allergy Rhinol, 2021. **11**(7): p. 1041-1046.
147. Hong, S.C., et al., *Distorted olfactory perception: a systematic review*. Acta Otolaryngol, 2012. **132** Suppl 1: p. S27-31.
148. Croy, I., S. Nordin und T. Hummel, *Olfactory disorders and quality of life--an updated review*. Chem Senses, 2014. **39**(3): p. 185-94.
149. Isenmann, S., A. Haehner und T. Hummel, *Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz*. Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie, 2021.
150. Xie, Y., et al., *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. Nat Med, 2022. **28**(3): p. 583-590.
151. Al-Aly, Z., Y. Xie und B. Bowe, *High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*. Nature, 2021. **594**(7862): p. 259-264.
152. Gluckman, T.J., et al., *2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(17): p. 1717-1756.
153. Raman, B., et al., *Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus*. Eur Heart J, 2022. **43**(11): p. 1157-1172.
154. Schieffer, E. und B. Schieffer, *The rationale for the treatment of long-Covid symptoms - A cardiologist's view*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 992686.
155. Hastie, C.E., et al., *True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 7892.
156. Halle, M., et al., *Exercise and sports after COVID-19—Guidance from a clinical perspective*. TRANSLATIONAL SPORTS MEDICINE, 2021. **4**(3): p. 310-318.
157. Thodeti, S., et al., *Initial COVID-19 symptoms are not predictive of post-COVID recovery inflammatory heart disease detected by cardiac MRI*. European Heart Journal, 2021. **42**(Supplement_1): p. ehab724. 0241.
158. Steinacker JM, S.J., Bloch W, Deibert P, Friedmann-Bette B, Grim C, Halle M, Hirschmüller A, Hollander K, Kerling A, Kopp C, Mayer F, Meyer T, Niebauer J, Predel HG, Reinsberger

- C, Röcker K, Scharhag J, Scherr J, Schmidt-Trucksäss A, Schneider C, Schobersberger W, Weisser B, Wolfarth B, Nieß AM., *Recommendations for return-to-sport after COVID-19: Expert consensus*. Dtsch Z Sportmed, 2022. **73**: p. 127-136.
159. Elliott, N., et al., *Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection*. British journal of sports medicine, 2020. **54**(19): p. 1174-1175.
 160. Collet, J.P. und H. Thiele, *The 'Ten Commandments' for the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2020. **41**(37): p. 3495-3497.
 161. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
 162. AWMF. *S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE)*. . 2015 [letzter Zugriff 11.5.2024]; verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf.
 163. Farkouh, M.E., et al., *Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(9): p. 917-928.
 164. Podzolkov, V., et al., *Post-covid syndrome and tachycardia: theoretical base and treatment experience*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2021: p. 256-262.
 165. Ormiston, C.K., I. Swiatkiewicz und P.R. Taub, *Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19*. Heart Rhythm, 2022. **19**(11): p. 1880-9.
 166. Steinacker JM, K.J., Schulz SVW, Jerg A, Kersten J, Matits L, Schellenberg J., *Rehabilitation after COVID-19 – the challenge of post-COVID syndrome with post-exertional malaise*. Dtsch Z Sportmed., 2022. **73**: p. 163-166.
 167. Pouliopoulou, D.V., et al., *Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAMA Netw Open, 2023. **6**(9): p. e2333838.
 168. Hohberger, B., et al., *Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 754667.
 169. Pessoa-Amorim, G., et al., *Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology*. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2020. **6**(3): p. 210-216.
 170. Wienbergen, H., et al., *Impact of COVID-19 Pandemic on Presentation and Outcome of Consecutive Patients Admitted to Hospital Due to ST-Elevation Myocardial Infarction*. Am J Cardiol, 2021. **151**: p. 10-14.
 171. Statistisches Bundesamt. *Sterbefälle durch Herz-Kreislauferkrankungen insgesamt 2020*. 2022 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html#:~:text=338%20001%20Menschen%20an%20Herz,Vorjahr%20mit%20331%20211%20F%C3%A4llen.
 172. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK*. 2022 [letzter Zugriff 11.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/version-6>.
 173. Puntmann, V.O., et al., *Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. JAMA Cardiol, 2020. **5**(11): p. 1265-1273.
 174. Kotecha, T., et al., *Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance*. Eur Heart J, 2021. **42**(19): p. 1866-1878.
 175. Petersen, E.L., et al., *Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme*. Eur Heart J, 2022. **43**(11): p. 1124-1137.

176. Puntmann, V.O., et al., *Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness*. Nat Med, 2022. **28**(10): p. 2117-2123.
177. Premraj, L., et al., *Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis*. J Neurol Sci, 2022. **434**: p. 120162.
178. Berlit, P. *Neurologische Manifestationen, S1-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., 2021.
179. Kim, J.W., et al., *Post-COVID-19 encephalomyelitis*. Neurol Res Pract, 2021. **3**(1): p. 18.
180. Paone, G., et al., *The combination of a smoking cessation programme with rehabilitation increases stop-smoking rate*. Journal of rehabilitation medicine, 2008. **40**(8): p. 672-7.
181. Odozor, C.U., et al., *Post-acute sensory neurological sequelae in patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID-PN observational cohort study*. Pain, 2022.
182. Alemanno, F., et al., *COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience*. PLoS One, 2021. **16**(2): p. e0246590.
183. Pistarini, C., et al., *Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting*. Frontiers in Neurology, 2021. **12**: p. 500.
184. Douaud, G., et al., *SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank*. Nature, 2022. **604**(7907): p. 697-707.
185. Verger, A., et al., *Visual interpretation of brain hypometabolism related to neurological long COVID: a French multicentric experience*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022: p. 1-6.
186. Franke, C., et al., *Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome*. Brain, Behavior, and Immunity, 2023. **109**: p. 139-143.
187. Kupferschmitt, A., et al., *Attention deficits and depressive symptoms improve differentially after rehabilitation of post-COVID condition - A prospective cohort study*. J Psychosom Res, 2023. **175**: p. 111540.
188. Kandemirli, S.G., et al., *Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia*. Acad Radiol, 2021. **28**(1): p. 28-35.
189. Hosp, J.A., et al., *Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19*. Brain, 2021. **144**(4): p. 1263-1276.
190. Hampshire, A., et al., & Mehta, MA (2021). *Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19*. EclinicalMedicine. **101044**.
191. Peper, M. und J. Schott, *Neuropsychologische Störungen bei coronavirusassoziierten Erkrankungen*. Zeitschrift für Neuropsychologie, 2021.
192. Blomberg, B., et al., *Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients*. Nature Medicine, 2021. **27**(9): p. 1607-1613.
193. García-Sánchez, C., et al., *Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19*. Brain and Behavior, 2022. **12**(3): p. e2508.
194. Liu, Y.-H., et al., *One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study*. JAMA neurology, 2022.
195. Ceban, F., et al., *Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Brain Behav Immun, 2022. **101**: p. 93-135.
196. Sheehy, L.M., *Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19*. JMIR public health and surveillance, 2020. **6**(2): p. e19462.
197. Guo, P., et al., *COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study*. Frontiers in aging neuroscience, 2022: p. 204.
198. Loon, S.C., et al., *The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(7): p. 861-3.
199. Lu, C.W., X.F. Liu und Z.F. Jia, *2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored*. Lancet, 2020. **395**(10224): p. e39.

200. Raboud, J., et al., *Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada*. PLoS One, 2010. **5**(5): p. e10717.
201. Xia, J., et al., *Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection*. J Med Virol, 2020. **92**(6): p. 589-594.
202. Acharya, S., et al., *Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease*. IDCases, 2020. **21**: p. e00867.
203. Araujo-Silva, C.A., et al., *Presumed SARS-CoV-2 Viral Particles in the Human Retina of Patients With COVID-19*. JAMA Ophthalmol, 2021. **139**(9): p. 1015-1021.
204. Montesel, A., et al., *Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient*. Front Pharmacol, 2020. **11**: p. 588384.
205. Murchison, A.P., et al., *Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection*. Clin Neurol Neurosurg, 2021. **201**: p. 106440.
206. Zhou, L., et al., *Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in Human Retina and Diabetes-Implications for Retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021. **62**(7): p. 6.
207. Chin, M.S., et al., *Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR)*. J Neuroimmunol, 2014. **272**(1-2): p. 42-50.
208. Viores, S.A., et al., *Blood-retinal barrier breakdown in experimental coronavirus retinopathy: association with viral antigen, inflammation, and VEGF in sensitive and resistant strains*. J Neuroimmunol, 2001. **119**(2): p. 175-82.
209. Wang, Y., et al., *The role of apoptosis within the retina of coronavirus-infected mice*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(10): p. 3011-8.
210. Domínguez-Varela, I.A., et al., *COVID-19 and the eye: a review*. Infect Dis (Lond), 2021. **53**(6): p. 399-403.
211. Jevnikar, K., et al., *An Update on COVID-19 Related Ophthalmic Manifestations*. Ocul Immunol Inflamm, 2021. **29**(4): p. 684-689.
212. Kumar, K.K., et al., *Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum*. Indian J Ophthalmol, 2021. **69**(3): p. 691-694.
213. Nasiri, N., et al., *Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Ophthalmic Vis Res, 2021. **16**(1): p. 103-112.
214. Soltani, S., et al., *COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Rev Neurosci, 2021. **32**(3): p. 351-361.
215. Ulhaq, Z.S. und G.V. Soraya, *The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020. **258**(6): p. 1351-1352.
216. Scalinci, S.Z. und E. Trovato Battagliola, *Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19*. IDCases, 2020. **20**: p. e00774.
217. Loffredo, L., et al., *Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis*. J Med Virol, 2020. **92**(9): p. 1413-1414.
218. Wu, P., et al., *Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China*. JAMA Ophthalmol, 2020. **138**(5): p. 575-578.
219. Danthuluri, V. und M.B. Grant, *Update and Recommendations for Ocular Manifestations of COVID-19 in Adults and Children: A Narrative Review*. Ophthalmol Ther, 2020. **9**(4): p. 853-875.
220. Cheema, M., et al., *Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Can J Ophthalmol, 2020. **55**(4): p. e125-e129.
221. Sanjay, S., et al., *"Post Coronavirus Disease (COVID-19) Reactivation of a Quiescent Unilateral Anterior Uveitis"*. SN Compr Clin Med, 2021. **3**(9): p. 1843-1847.
222. Soni, A., et al., *Acute Retinal Necrosis as a presenting ophthalmic manifestation in COVID 19 recovered patients*. Ocul Immunol Inflamm, 2021. **29**(4): p. 722-725.
223. Walinjkar, J.A., et al., *Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(11): p. 2572-2574.

224. Gascon, P., et al., *Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report*. Ocul Immunol Inflamm, 2020. **28**(8): p. 1293-1297.
225. Merkler, A.E., et al., *Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza*. JAMA Neurol, 2020. **77**(11): p. 1-7.
226. Otaif, W., A.I. Al Somali und A. Al Habash, *Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report*. Am J Ophthalmol Case Rep, 2020. **20**: p. 100917.
227. Méndez Mangana, C., A. Barraquer Kargacin und R.I. Barraquer, *Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19*. Acta Ophthalmol, 2020. **98**(8): p. e1056-e1057.
228. Feizi, S., et al., *Anterior Scleritis Manifesting After Coronavirus Disease 2019: A Report of Two Cases*. Cornea, 2021. **40**(9): p. 1204-1206.
229. de Souza, E.C., V.E. de Campos und J.S. Duker, *Atypical unilateral multifocal choroiditis in a COVID-19 positive patient*. Am J Ophthalmol Case Rep, 2021. **22**: p. 101034.
230. Providência, J., et al., *Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger?* Eur J Ophthalmol, 2022. **32**(1): p. Np97-np101.
231. Tom, E.S., K.M. McKay und S.S. Saraf, *Bilateral Ampiginous Choroiditis following Presumed SARS-CoV-2 Infection*. Case Rep Ophthalmol Med, 2021. **2021**: p. 1646364.
232. Sawalha, K., S. Adeodokun und G.R. Kamoga, *COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis*. J Investig Med High Impact Case Rep, 2020. **8**: p. 2324709620976018.
233. Zhou, S., et al., *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19*. J Neuroophthalmol, 2020. **40**(3): p. 398-402.
234. de Ruijter, N.S., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **46**: p. 102474.
235. Cavalcanti, D.D., et al., *Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(8): p. 1370-1376.
236. Verkuil, L.D., et al., *Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report*. Lancet, 2020. **396**(10250): p. 532.
237. Belghmaidi, S., et al., *Third Cranial Nerve Palsy Presenting with Unilateral Diplopia and Strabismus in a 24-Year-Old Woman with COVID-19*. Am J Case Rep, 2020. **21**: p. e925897.
238. Oliveira, R.M.C., et al., *Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection*. Arq Neuropsiquiatr, 2020. **78**(6): p. 385-386.
239. Greer, C.E., et al., *Isolated Cranial Nerve 6 Palsy in 6 Patients With COVID-19 Infection*. J Neuroophthalmol, 2020. **40**(4): p. 520-522.
240. Coroneo, M.T. und P.J. Collignon, *SARS-CoV-2: eye protection might be the missing key*. Lancet Microbe, 2021. **2**(5): p. e173-e174.
241. Tang, Y., et al., *Effect of Intraocular Pressure on Aerosol Density Generated by Noncontact Tonometer Measurement*. J Glaucoma, 2020. **29**(11): p. 1001-1005.
242. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., *[Recommendations from the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on perimetry during the SARS-CoV-2 pandemic : Status: 30 November 2020]*. Ophthalmologe, 2021. **118**(2): p. 119-120.
243. NICE. *National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. . 2020 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
244. Toepfner, N., et al., *Long COVID in pediatrics-epidemiology, diagnosis, and management*. Eur J Pediatr, 2024.
245. Zimmermann, P., L.F. Pittet und N. Curtis, *Long covid in children and adolescents*. British Medical Journal, 2022. **376**.
246. Zimmermann, P., L.F. Pittet und N. Curtis, *The Challenge of Studying Long COVID: An Updated Review*. Pediatr Infect Dis J, 2022. **41**(5): p. 424-426.

247. Kikkenborg Berg, S., et al., *Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study*. Lancet Child Adolesc Health, 2022. **6**(9): p. 614-623.
248. Say, D., et al., *Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease*. Lancet Child Adolesc Health, 2021. **5**(6): p. e22-e23.
249. Lopez-Leon, S., et al., *Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 9950.
250. Blankenburg, J., et al., *Mental Health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID-19 or Long-Pandemic Syndrome?* Available at SSRN 3844826, 2021.
251. Borch, L., et al., *Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children—a nationwide cohort study*. European journal of pediatrics, 2022: p. 1-11.
252. Radtke, T., et al., *Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents*. Jama, 2021. **326**(9): p. 869-871.
253. Stephenson, T., et al., *Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study)*. BMJ open, 2021. **11**(8): p. e052838.
254. Molteni, E., et al., *Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2*. The Lancet Child & Adolescent Health, 2021. **5**(10): p. 708-718.
255. Ludvigsson, J.F., *Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19*. Acta Paediatrica, 2021. **110**(3): p. 914-921.
256. Denina, M., et al., *Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up*. Pediatr Infect Dis J, 2020. **39**(12): p. e458-e459.
257. Miller, F., et al., *Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2021. **41**(12): p. 979-984.
258. Stephenson, T., et al., *Long COVID-the physical and mental health of children and non-hospitalised young people 3 months after SARS-CoV-2 infection; a national matched cohort study (The CLoCk) Study*. 2021.
259. Osmanov, I.M., et al., *Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study*. European Respiratory Journal, 2022. **59**(2).
260. Ravens-Sieberer, U., et al., *Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany*. European child & adolescent psychiatry, 2021: p. 1-11.
261. Esposito, S., et al., *Development of psychological problems among adolescents during school closures because of the COVID-19 lockdown phase in Italy: a cross-sectional survey*. Frontiers in pediatrics, 2021: p. 975.
262. Topfner, N., et al., *[Recommendation for standardized medical care for children and adolescents with long COVID]*. Monatsschr Kinderheilkd, 2022. **170**(6): p. 539-547.
263. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
264. Zhang, H., et al., *3-year outcomes of discharged survivors of COVID-19 following the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) wave in 2022 in China: a longitudinal cohort study*. Lancet Respir Med, 2024. **12**(1): p. 55-66.
265. Townsend, L., et al., *Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity*. Annals of the American Thoracic Society, 2021(ja).
266. Laviolette, L., P. Laveneziana und E.R.S.R.S. Faculty, *Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1750-62.

267. Luger, A.K., et al., *Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study*. Radiology, 2022: p. 211670.
268. Lommatzsch, M. und R. Buhl, [The new asthma guidelines for respiratory specialists 2023: companion and milestone in asthma care]. Pneumologie, 2023. **77**(8): p. 459-460.
269. Guazzi, M., et al., *2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations*. Eur Heart J, 2018. **39**(14): p. 1144-1161.
270. Durstenfeld, M.S., et al., *Use of cardiopulmonary exercise testing to evaluate long COVID-19 symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis*. JAMA network open, 2022. **5**(10): p. e2236057-e2236057.
271. Motiejunaite, J., et al., *Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
272. Naeije, R. und S. Caravita, *Phenotyping long COVID*. 2021, Eur Respiratory Soc.
273. Rinaldo, R.F., et al., *Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
274. Skjørten, I., et al., *Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
275. Steinmann, J., et al., *Validating the breathing vigilance questionnaire for use in dysfunctional breathing*. European Respiratory Journal, 2023. **61**(6).
276. Hives, L., et al., *Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study*. BMJ open, 2017. **7**(11): p. e017521.
277. Huang, C., et al., *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. Lancet, 2023. **401**(10393): p. e21-e33.
278. Merikanto, I., et al., *Sleep symptoms are essential features of long-COVID—Comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II)*. Journal of sleep research, 2023. **32**(1): p. e13754.
279. Peter, R.S., et al., *Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study*. Bmj, 2022. **379**.
280. Schilling, C., et al., *Pre-existing sleep problems as a predictor of post-acute sequelae of COVID-19*. Journal of Sleep Research, 2024. **33**(2): p. e13949.
281. Moura, A.E.F., et al., *Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome-a prospective cohort study*. BMC neurology, 2022. **22**(1): p. 417.
282. Jarosch, I., et al., *Impaired Sleep in Patients with Post-COVID-19 Syndrome Compared to Healthy Controls: A Cross-Sectional Trial*. Respiration, 2024. **103**(4): p. 177-181.
283. Yi, Y., et al., *COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease*. International journal of biological sciences, 2020. **16**(10): p. 1753.
284. Mardani, M., *Post COVID syndrome*. Arch. Clin. Infect. Dis, 2020. **15**: p. e108819.
285. Heidebreder, A., et al., *Video-polysomnographic findings after acute COVID-19: REM sleep without atonia as sign of CNS pathology?* Sleep medicine, 2021. **80**: p. 92-95.
286. Yong, S.J., *Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis*. ACS Chem Neurosci, 2021. **12**(4): p. 573-580.
287. Vitti-Ruela, B.V., et al., *Possible sequelae in post-SARS-CoV-2 patients: effects on sleep and general health condition*. Sleep Breath, 2021. **25**(2): p. 963-964.
288. Stuck, B.A., et al., *Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen*. Somnologie, 2020. **24**(3): p. 176-208.
289. Kardos, P., et al., [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. Pneumologie, 2019. **73**(3): p. 143-180.

290. Lommatzsch, M., et al., *[Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]*. Pneumologie, 2023. **77**(8): p. 461-543.
291. Kang, Y.R., et al., *Clinical Characteristics of Post-COVID-19 Persistent Cough in the Omicron Era*. Allergy Asthma Immunol Res, 2023. **15**(3): p. 395-405.
292. Glöckl, R., et al., *[Recommendations from the German Respiratory Society for Pulmonary Rehabilitation in Patients with COVID-19]*. Pneumologie, 2020. **74**(8): p. 496-504.
293. Fesu, D., et al., *Post-COVID interstitial lung disease in symptomatic patients after COVID-19 disease*. Inflammopharmacology, 2023. **31**(2): p. 565-571.
294. Johnston, J., et al., *Pulmonary Sequelae of COVID-19: Focus on Interstitial Lung Disease*. Cells, 2023. **12**(18): p. 2238.
295. Remy-Jardin, M., et al., *Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients*. EClinicalMedicine, 2021. **34**: p. 100778.
296. Engelen, M.M., et al., *Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization*. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2021: Thieme Medical Publishers, Inc. 362-371.
297. Dhawan, R.T., et al., *Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19*. Lancet Respir Med, 2021. **9**(1): p. 107-116.
298. Cho, J.L., et al., *Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection*. Radiology, 2022: p. 212170.
299. Fink, L. und D. Jonigk, *Die aktualisierte S2k-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose*. Der Pathologe, 2021: p. 1-8.
300. Frésard, I., et al., *Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in 'long COVID' patients with persistent dyspnoea*. BMJ Open Respir Res, 2022. **9**(1).
301. Vollrath, S., et al., *Decreased physical performance despite objective and subjective maximal exhaustion in post-COVID-19 individuals with fatigue*. European Journal of Medical Research, 2023. **28**(1): p. 298.
302. Dicpinigaitis, P.V., et al., *Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough*. Lung, 2008. **186**(6): p. 369-74.
303. Peters, E.M.J., et al., *[Can Stress Interact with SARS-CoV-2? A Narrative Review with a Focus on Stress-Reducing Interventions that may Improve Defence against COVID-19]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2021. **71**(2): p. 61-71.
304. Wang, S., et al., *Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions*. JAMA Psychiatry, 2022. **79**(11): p. 1081-1091.
305. Klein, J., et al., *Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling*. Nature, 2023(623): p. 139-148.
306. Weerahandi, H., et al., *Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19*. J Gen Intern Med, 2021. **36**(3): p. 738-745.
307. Gui, Z., et al., *Prevalence of poor sleep quality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Psychiatry, 2024. **14**.
308. Lu, Y., et al., *The prevalence and risk of depression in aged COVID-19 survivors: a bibliometric and meta-analysis*. Psychogeriatrics. **n/a**(n/a).
309. Janiri, D., et al., *Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(5): p. 567-569.
310. Dong, F., et al., *A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19*. J Affect Disord, 2021. **292**: p. 172-188.
311. Dinse, H., et al., *Comment on Schäfer et al. "Impact of COVID-19 on Public Mental Health and the Buffering Effect of a Sense of Coherence": High Level of COVID-19-Related Posttraumatic Stress in COVID-19 Survivors with Low Sense of Coherence*. Psychother Psychosom, 2022. **91**(2): p. 139-141.

312. Nagarajan, R., et al., *Prevalence of post-traumatic stress disorder among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord, 2022. **299**: p. 52-59.
313. Halpin, S.J., et al., *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation*. J Med Virol, 2021. **93**(2): p. 1013-1022.
314. Mazza, M.G., et al., *Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors*. Brain Behav Immun, 2020. **89**: p. 594-600.
315. Wang, P.R., P.C. Oyem und A.C. Viguera, *Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization*. Gen Hosp Psychiatry, 2021. **69**: p. 131-132.
316. De Lorenzo, R., et al., *Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study*. PLoS One, 2020. **15**(10): p. e0239570.
317. Rovere Querini, P., et al., *Post-COVID-19 follow-up clinic: depicting chronicity of a new disease*. Acta Biomed, 2020. **91**(9-S): p. 22-28.
318. Zhou, M., et al., *Do post-COVID-19 symptoms exist? A longitudinal study of COVID-19 sequelae in Wenzhou, China*. Ann Med Psychol (Paris), 2021. **179**(9): p. 818-821.
319. Watson, C.J., et al., *COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern?* Neurosci Lett, 2021. **741**: p. 135491.
320. Yunitri, N., et al., *Global prevalence and associated risk factors of posttraumatic stress disorder during COVID-19 pandemic: A meta-analysis*. Int J Nurs Stud, 2022. **126**: p. 104136.
321. Rao, S., et al., *Fatigue Symptoms Associated With COVID-19 in Convalescent or Recovered COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Behav Med, 2022. **56**(3): p. 219-234.
322. Bucciarelli, V., et al., *Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: Gender makes a difference*. Trends Cardiovasc Med, 2022. **32**(1): p. 12-17.
323. García-Grimshaw, M., R. Sankowski und S.I. Valdés-Ferrer, *Neurocognitive and psychiatric post-coronavirus disease 2019 conditions: pathogenic insights of brain dysfunction following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection*. Curr Opin Neurol, 2022.
324. Poudel, A.N., et al., *Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review*. PLoS One, 2021. **16**(10): p. e0259164.
325. Thye, A.Y., et al., *Psychological Symptoms in COVID-19 Patients: Insights into Pathophysiology and Risk Factors of Long COVID-19*. Biology (Basel), 2022. **11**(1).
326. Hüfner, K., et al., *Who Is at Risk of Poor Mental Health Following Coronavirus Disease-19 Outpatient Management?* Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 792881.
327. Hasenbring, M.I., D. Hallner und A.C. Rusu, *Fear-avoidance- and endurance-related responses to pain: development and validation of the Avoidance-Endurance Questionnaire (AEQ)*. Eur J Pain, 2009. **13**(6): p. 620-8.
328. Zhou, J., et al., *Optimal cut-offs of depression screening tools during the COVID-19 pandemic: a systematic review*. BMC Psychiatry, 2023. **23**(1): p. 953.
329. Sammet, I., et al., *[OPD in the hospital: an algorithm for structuring the diagnostic process with the Operationalized Psychodynamic Diagnostics OPD-2]*. Z Psychosom Med Psychother, 2012. **58**(3): p. 282-98.
330. Wittchen, H.U., et al., *SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I*. 1997, Göttingen: Hogrefe.
331. Schroth, S. und V. Köllner, *Akzeptanz und Commitment Therapie (ACT) bei körperlichen Erkrankungen*. Ärztliche Psychotherapie, 2020. **15**(3): p. 177-183.
332. Morres, I.D., et al., *Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis*. Depression and anxiety, 2019. **36**(1): p. 39-53.

333. Rosenbaum, S., et al., *Physical activity in the treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis*. Psychiatry research, 2015. **230**(2): p. 130-136.
334. Esquivel, G., et al., *Acute exercise reduces the effects of a 35% CO2 challenge in patients with panic disorder*. Journal of affective disorders, 2008. **107**(1-3): p. 217-220.
335. Gordon, B.R., et al., *The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials*. Sports Medicine, 2017. **47**(12): p. 2521-2532.
336. Haroon, S., et al., *Therapies for Long COVID in non-hospitalised individuals: from symptoms, patient-reported outcomes and immunology to targeted therapies (The TLC Study)*. BMJ open, 2022. **12**(4): p. e060413.
337. Zheng, Y., et al., *Efficacy of cognitive behavioral therapy on mood and quality of life for patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2021. **100**(15): p. e25512.
338. Ceban, F., et al., *Registered clinical trials investigating treatment of long COVID: a scoping review and recommendations for research*. Infectious Diseases, 2022: p. 1-11.
339. Kupferschmitt, A., et al., *[Not Only Multimodal, but also Interdisciplinary: A Concept for Interdisciplinary Cooperation in the Rehabilitation of Post-COVID Syndrome]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2022.
340. Huth, D., et al., *Cognitive-behavioral therapy for patients with post-COVID-19 condition (CBT-PCC): a feasibility trial*. Psychol Med, 2023: p. 1-11.
341. Jimeno-Almazán, A., et al., *Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial*. J Appl Physiol (1985), 2023. **134**(1): p. 95-104.
342. Ahmadi Hekmatikar, A.H., et al., *Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022. **19**(4): p. 2290.
343. Clauw, D.J. und L. Calabrese, *Rheumatology and Long COVID: lessons from the study of fibromyalgia*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023.
344. Twomey, R., et al., *Chronic fatigue and postexertional malaise in people living with long COVID: an observational study*. Physical therapy, 2022. **102**(4): p. pzac005.
345. Calabrese, C., E. Kirchner und L.H. Calabrese, *Long COVID and rheumatology: Clinical, diagnostic, and therapeutic implications*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2022: p. 101794.
346. Chan, K.H., et al., *Weakness and elevated creatinine kinase as the initial presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. The American journal of emergency medicine, 2020. **38**(7): p. 1548. e1-1548. e3.
347. Hønge, B.L., M.-L.F. Hermansen und M. Storgaard, *Reactive arthritis after COVID-19*. BMJ case reports, 2021. **14**(3).
348. Rivera-Morales, M.D., et al., *Acute myopericarditis in the post COVID-19 recovery phase*. Cureus, 2020. **12**(10).
349. Derksen, V.F., et al., *Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?* Annals of the rheumatic diseases, 2021. **80**(8): p. 1096-1098.
350. Roongta, R., A. Chattopadhyay und A. Ghosh, *Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?'*. Annals of the rheumatic diseases, 2021.
351. Sapkota, H.R. und A. Nune, *Long COVID from rheumatology perspective—a narrative review*. Clinical Rheumatology, 2022. **41**(2): p. 337-348.
352. Kim, M.S., et al., *Long-term autoimmune inflammatory rheumatic outcomes of COVID-19: a binational cohort study*. Annals of Internal Medicine, 2024. **177**(3): p. 291-302.
353. Spielmanns, M., et al., *Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(5).

354. Daynes, E., et al., *Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study*. Chron Respir Dis, 2021. **18**.
355. Hayden, M.C., et al., *Effectiveness of a Three-Week Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program for Patients after COVID-19: A Prospective Observational Study*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021. **18**(17): p. 9001.
356. Gloeckl, R., et al., *Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study*. ERJ Open Res, 2021. **7**(2).
357. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V. *Bestandsaufnahme zu Long-Covid in der medizinischen Rehabilitation: Ergebnisse einer quantitativen Befragung*, 2021. 2021 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/publikationen/reha_entwicklungen/pdfs/RehaEntwicklung_en_LongCovid_220214_bf.pdf.
358. Weinbrenner, S., *Eckpunktepapier für die medizinische Rehabilitation bei Post-COVID-Syndrom*, ed. D.R. Bund und D.G.U.e.V. (DGUV). 2023.
359. Platz, T., et al., *S2k-Guideline SARS-CoV-2, COVID-19 and (early) rehabilitation - a consensus-based guideline for Germany*. GMS Hyg Infect Control, 2023. **18**: p. Doc12.
360. Schlitt, A., K. Schultz und T. Platz, *AWMF-Leitlinie: Rehabilitation nach einer COVID-19-Erkrankung*. Dtsch Ärztebl, 2021. **118**: p. A774.
361. Calvache-Mateo, A., et al., *Efficacy and Safety of Respiratory Telerehabilitation in Patients with Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Healthcare (Basel), 2023. **11**(18).
362. Valverde-Martinez, M.A., et al., *Telerehabilitation, A Viable Option in Patients with Persistent Post-COVID Syndrome: A Systematic Review*. Healthcare (Basel), 2023. **11**(2).
363. Kobelt-Pönicke, A. und B. Muschalla, *Psychosomatische Nachsorge nach stationärer psychosomatischer Rehabilitation (Psy-RENA)*, in *Praxishandbuch Psychosomatische Medizin in der Rehabilitation*. 2021, Elsevier. p. 417-424.
364. Bell, D., *The doctor's guide to chronic fatigue syndrome*. 1994: Addison-Wesley Publishing Company.
365. Rahi, J.S., N. Cable und G. British Childhood Visual Impairment Study, *Severe visual impairment and blindness in children in the UK*. Lancet, 2003. **362**(9393): p. 1359-65.
366. Al Chikhanie, Y., et al., *Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU*. Respir Physiol Neurobiol, 2021. **287**: p. 103639.
367. Frommhold, J., *Spezifische pneumologische Post-Corona-Rehabilitation*. Ärzteblatt Mecklenburg Vorpommern, 2021(01): p. 5-10.
368. Desai, S.V., T.J. Law und D.M. Needham, *Long-term complications of critical care*. Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 371-9.
369. Needham, D.M., et al., *Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference*. Crit Care Med, 2012. **40**(2): p. 502-9.
370. Saccheri, C., et al., *ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients*. Ann Intensive Care, 2020. **10**(1): p. 1.
371. Piquet, V., et al., *Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit*. Arch Phys Med Rehabil, 2021. **102**(6): p. 1067-1074.
372. Pincherle, A., et al., *Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19?* Front Neurol, 2020. **11**: p. 880.
373. Heesakkers, H., et al., *Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19*. JAMA, 2022.
374. Kedor, C., et al., *Chronic COVID-19/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity*. 2021.
375. Groff, D., et al., *Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review*. JAMA network open, 2021. **4**(10): p. e2128568-e2128568.

376. Rass, V., et al., *Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study*. Eur J Neurol, 2021. **28**(10): p. 3348-3359.
377. Shanley, I., C. Jones und N. Reddi, *Medical Psychotherapy Training and the COVID-19 Pandemic*. Br J Psychother, 2022. **38**(2): p. 338-352.
378. Boukhris, M., et al., *Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective*. Can J Cardiol, 2020. **36**(7): p. 1068-1080.
379. Völler, H. und B. Schwaab, *Kardiologische Rehabilitation*. Der Kardiologe, 2020. **14**(2): p. 106-112.
380. Priegnitz, J., et al., *Effektivität von psychokardiologischer Versorgung in der stationären Rehabilitation—ein Pilotprojekt*. PPM-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie, 2020. **70**(05): p. 190-196.
381. Kupferschmitt, A., et al., *First results from post-COVID inpatient rehabilitation*. Front Rehabil Sci, 2022. **3**: p. 1093871.
382. Nussbaumer-Ochsner, Y., P. Hezel und R. Thurnheer. *Beurteilung der Arbeitsfähigkeit bei Lungenerkrankungen*. 2017 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2017.03083/>.
383. Kroidl, R., et al., *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*. 2015: Georg Thieme Verlag.
384. Pfeifer, K. und A. Rütten, *Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung*. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln, 2016.
385. Bull, F.C., et al., *World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Br J Sports Med, 2020. **54**(24): p. 1451-1462.
386. Ahmed, H., et al., *Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis*. J Rehabil Med, 2020. **52**(5): p. jrm00063.
387. Köllner, V., A. Kupferschmitt und E. Langheim, *Das Post-COVID-Syndrom und seine Bedeutung für die Arbeitsmedizin*. ASU Arbeitsmed sozialmed umweltmed, 2022. **57**(2022): p. 556-560.
388. Carmo, A., et al., *Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19*. J Med Virol, 2020. **92**(10): p. 2227-2231.
389. Kandetu, T.B., et al., *Persistence of Positive RT-PCR Results for Over 70 Days in Two Travelers with COVID-19*. Disaster Med Public Health Prep, 2020: p. 1-2.
390. Wang, X., et al., *Long-Term Existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients: Host Immunity, Viral Virulence, and Transmissibility*. Virol Sin, 2020. **35**(6): p. 793-802.
391. Reuken, P.A., et al., *Severe clinical relapse in an immunocompromised host with persistent SARS-CoV-2 infection*. Leukemia, 2021. **35**(3): p. 920-923.
392. Hirotsu, Y., et al., *Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection*. J Infect Chemother, 2021. **27**(2): p. 406-409.
393. Park, S.K., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(7): p. 1387-1394 e2.
394. Karlsson, A.C., M. Humbert und M. Buggert, *The known unknowns of T cell immunity to COVID-19*. Sci Immunol, 2020. **5**(53).
395. Su, Y., et al., *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae*. Cell, 2022. **185**(5): p. 881-895.e20.
396. Kazemian, N., D. Kao und S. Pakpour, *Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(6).
397. Zuo, T., et al., *Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge*. Gastroenterology, 2020. **159**(4): p. 1302-1310 e5.

398. Zuo, T., et al., *Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization*. Gastroenterology, 2020. **159**(3): p. 944-955 e8.
399. Phetsouphanh, C., et al., *Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection*. Nat Immunol, 2022. **23**(2): p. 210-216.
400. Scott, N.A., et al., *Monocyte migration profiles define disease severity in acute COVID-19 and unique features of long COVID*. Eur Respir J, 2023. **61**(5).
401. Zuo, Y., et al., *Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19*. Sci Transl Med, 2020. **12**(570).
402. Elkon, K. und P. Casali, *Nature and functions of autoantibodies*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. **4**(9): p. 491-8.
403. Guo, Q., et al., *Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies*. Bone Res, 2018. **6**: p. 15.
404. Liu, R., et al., *Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19*. Clin Chim Acta, 2020. **508**: p. 110-114.
405. Hu, F., et al., *A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract*. Cell Mol Immunol, 2020. **17**(11): p. 1119-1125.
406. Liu, B., et al., *Reduced numbers of T cells and B cells correlates with persistent SARS-CoV-2 presence in non-severe COVID-19 patients*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 17718.
407. Mandal, S., et al., *'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19*. Thorax, 2021. **76**(4): p. 396-398.
408. Zhao, Y.M., et al., *Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery*. EClinicalMedicine, 2020. **25**: p. 100463.
409. Natarajan, A., et al., *Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection*. Med, 2022. **3**(6): p. 371-387.
410. Hopkins, C., et al., *Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic*. Rhinology, 2021. **59**(1): p. 26-31.
411. Otte, M.S., et al., *Persisting olfactory dysfunction improves in patients 6 months after COVID-19 disease*. Acta Otolaryngol, 2021. **141**(6): p. 626-629.
412. DEGAM. *S3-Leitlinie nicht erholsamer Schlaf*. 2017 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Beteiligungen%20Leitlinien/063-003%20Insomnie/oeffentlich/063-003%20DEGAM%20Anwenderversion%2017-06-2017.pdf>.
413. Häuser, W., et al., *Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS. Der Schmerz*, 2020. **34**(3): p. 204-244.
414. Daroische, R., et al., *Cognitive impairment after COVID-19—a review on objective test data*. Frontiers in Neurology, 2021: p. 1238.
415. Beaud, V., et al., *Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2021. **92**(5): p. 567-568.
416. Almeria, M., et al., *Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment*. Brain, behavior, & immunity-health, 2020. **9**: p. 100163.
417. Dziejewski, R., et al., *Dysphagia in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019-Potential Neurologic Etiologies*. Crit Care Explor, 2021. **3**(1): p. e0332.
418. Brodsky, M.B. und R.J. Gilbert, *The Long-Term Effects of COVID-19 on Dysphagia Evaluation and Treatment*. Arch Phys Med Rehabil, 2020. **101**(9): p. 1662-1664.
419. Boggiano, S., et al., *Multidisciplinary management of laryngeal pathology identified in patients with COVID-19 following trans-laryngeal intubation and tracheostomy*. Journal of the Intensive Care Society, 2021: p. 17511437211034699.
420. Costello, F. und M.C. Dalakas, *Cranial neuropathies and COVID-19: neurotropism and autoimmunity*. 2020, AAN Enterprises. p. 195-196.

421. Regan, J., et al., *Post-extubation dysphagia and dysphonia amongst adults with COVID-19 in the Republic of Ireland: A prospective multi-site observational cohort study*. Clin Otolaryngol, 2021. **46**(6): p. 1290-1299.
422. Kalkan, A.K., et al., *The Predictive Value of Admission Fragmented QRS Complex for In-Hospital Cardiovascular Mortality of Patients with Type 1 Acute Aortic Dissection*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2015. **20**(5): p. 454-63.
423. Herrera, J.E., et al., *Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients*. PM R, 2021. **13**(9): p. 1027-1043.
424. Saniasiaya, J., J. Kulasegarah und P. Narayanan, *New-Onset Dysphonia: A Silent Manifestation of COVID-19*. 2021, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA. p. 0145561321995008.
425. Archer, S.K., C.M. Iezzi und L. Gilpin, *Swallowing and Voice Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19: An Observational Cohort Study*. Arch Phys Med Rehabil, 2021. **102**(6): p. 1084-1090.
426. McGrath, B., S. Wallace und J. Goswamy, *Laryngeal oedema associated with COVID-19 complicating airway management*. Anaesthesia, 2020. **10**.
427. Naunheim, M.R., et al., *Laryngeal complications of COVID-19*. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2020. **5**(6): p. 1117-1124.
428. Office for National Statistics. *Statistical Bulletin*. 2021 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/4june2021>.
429. Lehmann, A., et al., *Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19*. PLoS One, 2021. **16**(10): p. e0258351.
430. Gehrke-Beck, S. und F. Holzinger, *Abklärung und Behandlung von chronischem und refraktärem Husten*. Arzneiverordnung in der Praxis, 2017. **2017**(44): p. 1-9.
431. Vertigan, A.E., et al., *Voice and upper airway symptoms in people with chronic cough and paradoxical vocal fold movement*. Journal of Voice, 2007. **21**(3): p. 361-383.
432. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
433. Gibson, P.G. und A.E. Vertigan, *Speech pathology for chronic cough: a new approach*. Pulm Pharmacol Ther, 2009. **22**(2): p. 159-62.
434. Vertigan, A.E., J. Haines und L. Slovarp, *An Update on Speech Pathology Management of Chronic Refractory Cough*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(6): p. 1756-1761.
435. Reich, S., *Patientenspezifische Funktionsskala*. Physiopraxis, 2020. **3**(20): p. 34-37.
436. Tenforde, A.S., et al., *Outpatient physical, occupational, and speech therapy synchronous telemedicine: a survey study of patient satisfaction with virtual visits during the COVID-19 pandemic*. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2020.
437. Clark, L.V., et al., *Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial*. The Lancet, 2017. **390**(10092): p. 363-373.
438. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(4): p. 695-9.
439. Thomann, A.E., et al., *Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment*. Alzheimers Res Ther, 2020. **12**(1): p. 39.
440. Farias, S.T., et al., *The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties*. Neuropsychology, 2008. **22**(4): p. 531-44.

441. Tomaszewski Farias, S., et al., *The measurement of everyday cognition: development and validation of a short form of the Everyday Cognition scales*. *Alzheimers Dement*, 2011. **7**(6): p. 593-601.
442. Klinkhammer, S., et al., *Neurological and (neuro)psychological sequelae in intensive care and general ward COVID-19 survivors*. *Eur J Neurol*, 2023. **30**(7): p. 1880-1890.
443. Miskowiak, K.W., et al., *Cognitive impairments among patients in a long-COVID clinic: Prevalence, pattern and relation to illness severity, work function and quality of life*. *J Affect Disord*, 2023. **324**: p. 162-169.
444. Nersesjan, V., et al., *Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness*. *JAMA psychiatry*, 2022.
445. Diana, L., et al., *Monitoring cognitive and psychological alterations in COVID-19 patients: A longitudinal neuropsychological study*. *J Neurol Sci*, 2023. **444**: p. 120511.
446. Heubrock, D., I. Eberl und F. Petermann, *Neuropsychologische Diagnostik bei Simulationsverdacht: Empirische Bewährung der Bremer Symptom-Validierung als simulationssensibles Untersuchungsverfahren*. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2002.
447. Merten, T., *Beschwerdenvalidierung*, in *Fortschritte der Neuropsychologie*, A. Thöne-Otto, Editor. 2014, Hogrefe GmbH + Co.: Göttingen.
448. Paluch, A.E., et al., *Daily steps and all-cause mortality: a meta-analysis of 15 international cohorts*. *The Lancet Public Health*, 2022. **7**(3): p. e219-e228.
449. Pedersen, B.K. und B. Saltin, *Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases*. *Scand J Med Sci Sports*, 2015. **25 Suppl 3**: p. 1-72.
450. Fiuzza-Luces, C., et al., *Exercise is the real polypill*. *Physiology (Bethesda)*, 2013. **28**(5): p. 330-58.
451. Vancini, R.L., et al., *Physical exercise and COVID-19 pandemic in PubMed: Two months of dynamics and one year of original scientific production*. *Sports Med Health Sci*, 2021. **3**(2): p. 80-92.
452. Stockwell, S., et al., *Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review*. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2021. **7**(1): p. e000960.
453. Ding, K., et al., *Physical activity among adults residing in 11 countries during the COVID-19 pandemic lockdown*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021. **18**(13): p. 7056.
454. Fernández-Lázaro, D., et al., *Physical exercise as a multimodal tool for COVID-19: could it be used as a preventive strategy?* *International journal of environmental research and public health*, 2020. **17**(22): p. 8496.
455. da Silveira, M.P., et al., *Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature*. *Clinical and experimental medicine*, 2021. **21**(1): p. 15-28.
456. Yang, G., et al., *Meta-analysis of the impact of physical activity on the recovery of physical function in COVID-19 patients*. *Heliyon*, 2023.
457. Hill, A.L., et al. *Brief Summary of Findings on the Association Between Physical Inactivity and Severe COVID-19 Outcomes*. 2022 [letzter Zugriff 15.06.2022]; verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/clinical-care/E-Physical-Inactivity-Review.pdf>.
458. Hammami, A., et al., *Physical activity and coronavirus disease 2019 (COVID-19): specific recommendations for home-based physical training*. *Managing Sport and Leisure*, 2022. **27**(1-2): p. 26-31.
459. Ghali, A., et al., *The relevance of pacing strategies in managing symptoms of post-COVID-19 syndrome*. *J Transl Med*, 2023. **21**(1): p. 375.

460. Tamburlani, M., et al., *Effectiveness of Respiratory Rehabilitation in COVID-19's Post-Acute Phase: A Systematic Review*. Healthcare (Basel), 2023. **11**(8).
461. Corna, S., et al., *Effects of Aerobic Training in Patients with Subacute COVID-19: A Randomized Controlled Feasibility Trial*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022. **19**(24): p. 16383.
462. Borg, G., *Borg's perceived exertion and pain scales*. 1998: Human kinetics.
463. Mooren, J.M., et al., *Medical Rehabilitation of Patients with Post-COVID-19 Syndrome—A Comparison of Aerobic Interval and Continuous Training*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(21): p. 6739.
464. Gentil, P., et al., *Resistance Training before, during, and after COVID-19 Infection: What Have We Learned So Far?* International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022. **19**(10): p. 6323.
465. Mills, G., et al., *Resistance Training in Post-COVID Recovery: Rationale and Current Evidence*. J Frailty Sarcopenia Falls, 2023. **8**(3): p. 188-194.
466. Gobbi, M., et al., *Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients*. J Clin Med, 2021. **10**(23).
467. Teixeira, D.O.A.V., et al., *Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization*. Med Sci Sports Exerc, 2022. **54**(11): p. 1795-1803.
468. Bjarnason-Wehrens, B., et al., *Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen*. Clinical research in cardiology supplements, 2009. **4**: p. 1-44.
469. Fancourt, D., A. Steptoe und F. Bu, *Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study*. The Lancet Psychiatry, 2021. **8**(2): p. 141-149.
470. Pieh, C., S. Budimir und T. Probst, *The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria*. Journal of psychosomatic research, 2020. **136**: p. 110186.
471. Ferreira, E.V.M. und R.K.F. Oliveira, *Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning*. J Bras Pneumol, 2021. **47**(5): p. e20210406.
472. Weldon, E.J.t., et al., *Mechanisms and Severity of Exercise Intolerance Following COVID-19 and Similar Viral Infections: A Comparative Review*. Cureus, 2023. **15**(5): p. e39722.
473. Center for disease control and prevention (CDC). *Post-COVID conditions: information for healthcare providers*. 2024 [letzter Zugriff 08.04.2024]; verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
474. Colas, C., et al., *Management of Long COVID-The CoviMouv' Pilot Study: Importance of Adapted Physical Activity for Prolonged Symptoms Following SARS-CoV2 Infection*. Front Sports Act Living, 2022. **4**: p. 877188.
475. McGroder, C.F., D. David Zhang und M.A. Choudhury, *Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length*. Thorax, 2021. **76**(12): p. 1242-1245.
476. Torjesen, I., *NICE backtracks on graded exercise therapy and CBT in draft revision to CFS guidance*. Bmj, 2020. **371**: p. m4356.
477. Moulson, N., et al., *Cardiac Troponin Testing as a Component of Return to Play Cardiac Screening in Young Competitive Athletes Following SARS-CoV-2 Infection*. Journal of the American Heart Association, 2022. **11**(16): p. e025369.
478. Steinacker, J., HG, *Recommendations for Return-to-Sport after COVID-19: Expert Consensus*. German Journal of Sports Medicine, 2022. **73**(4).
479. Pelliccia, A., et al., *Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the*

- Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).*
Eur Heart J, 2019. **40**(1): p. 19-33.
480. Schellhorn, P., K. Klingel und C. Burgstahler, *Return to sports after COVID-19 infection*. 2020, Oxford University Press.

26 Abkürzungsverzeichnis

ACBT	Active Cycle Breathing Technique
ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
ACS	Akutes Coronasyndrom
ACT	Akzeptanz Commitment Therapie
AFOP	Akute fibrinöse Pneumonie
AHB	Anschluss-Heilbehandlung
AMN	Akute makuläre Neuroretinopathie
AsylbLG	Asylbewerberleistungsgesetz
AU	Arbeitsunfähigkeit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e. V.
BEM	Berufliches Eingliederungsmanagement
Breathe-VQ	Breathing Vigilance Questionnaire
CCC	Kanadische Konsensuskriterien
CCS	Chronic COVID Syndrome
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CIM	Critical Illness Myopathy
CIP	Critical Illness Polyneuropathy
COVID-19	Corona virus infectious disease 2019
CPET	Cardiopulmonary exercise testing (Spiroergometrie)
CT	Computertomographie
DAD	Diffuse alveolar damage
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung

DN4	Douleur neuropathique 4
EBV	Epstein Barr-Virus
Echo	Echokardiographie
ECog	Everyday Cognition
EEG	Elektroenzephalographie
EUTB	Ergänzende unabhängige Teilhabeberatung
FEES	Fiberendoskopische Evaluation des Schluckaktes
FeNO	Exhalierendes Stickstoffmonoxid (NO)
FSS	Fatigue Severity Scale
GAD	Generalized Anxiety Disorder (Fragebogen)
GAF	Global Assessment of Functioning
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Guillain Barré-Syndrom
GET	Graded Exercise Therapy
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HHV1	Humanes Herpes-Virus Typ 1
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10-CM	ICD, 10. Revision, Clinical modification
ICD-10-GM	ICD, 10. Revision, German modification
ICDL	Internationale Diagnosen-Checklisten
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICS	Inhalierbares Glukokortikoid
IES	Impact of Event Scale
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IMWi	Institut für Medizinisches Wissensmanagement
IOD	Intraokulärer Druck
IOM	Institute of Medicine
LAE	Lungenarterienembolie
LAMA	Long acting muscarinergic antagonists (Vagolytika)
MBSQ	Munich Berlin symptom questionnaire
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit

ME/CFS	Myalgische Enzephalitis/chronisches Fatigue-Syndrom
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
MoCA	Montreal Cognitive Assessment Test
MRA	Medizinische Rehabilitation im Antragsverfahren
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute of Health
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCT-A	OCT-Angiographie
OI	Orthostatische Intoleranz
PAMM	Parazentrale akute mittlere Makulopathie
PASC	Post-acute sequelae of coronavirus disease
PASC-CVD	PASC – cardiovascular disease
PCL-C	PTBS-Checkliste für Zivilpersonen
PCC	Post-COVID condition
PCS	Post-COVID-Syndrom
PEM	postexertionelle malaise
PEMS	post exertion malaise syndrom
PET	Post-Extubations-Dysphagie
PG	(kardiorespiratorische) Polygraphie
PHQ	Patient Health Questionnaire
PIA	psychiatrische Institutsambulanz
PICS	post intensive care syndrome
PKV	private Krankenversicherung
PNP	Polyneuropathie
PoTS	posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
PROMs	patient-reported outcome measures
PSFS	Patientenspezifische Funktionsskala
PsIA	Psychosomatische Institutsambulanz
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PVVN	postvirale vagale Neuropathie

RAS	Renin Angiotensin System
REM	Rapid Eye Movement
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SCL90	Symptom-Checkliste von Derogatis
SFN	small fibre neuropathy
SFSR	Symptom Frequency and Severity Rating Scale
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SOMS	Screening für Somatoforme Störungen
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SSW	Schwangerschaftswoche
STAI	State and Trait Anxiety
STIKO	ständige Impfkommision
TMPRSS2	transmembrane Serinprotease 2
TNF	Tumor Nekrosefaktor
VFSS	Videofluoroskopie des Schluckaktes
WHO	World Health Organization
WHODAS 2.0	World Health Organization Disability Assessment Schedule
ZNS	Zentrales Nervensystem

31.12.2025: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.05.2026

Versionsnummer: 4.1

Erstveröffentlichung: 07/2021

Überarbeitung von: 05/2024

Nächste Überprüfung geplant: 05/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

01.08.2025: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.12.2025